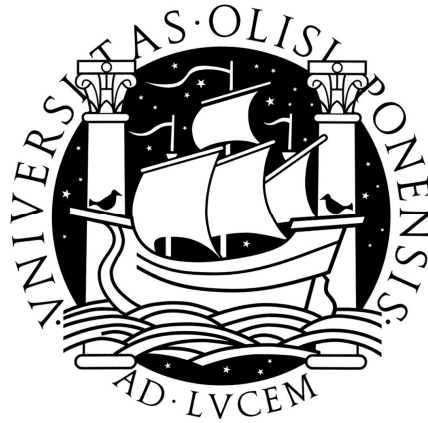


UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE CIÊNCIAS

DEPARTAMENTO DE ESTATÍSTICA E INVESTIGAÇÃO OPERACIONAL



# MODELO DE PROGNÓSTICO DO TEMPO NECESSÁRIO AO CONTROLO DA DOR ONCOLÓGICA

MARIA JOÃO JANEIRO SILVA

DISSERTAÇÃO

MESTRADO EM BIOESTATÍSTICA

2012



UNIVERSIDADE DE LISBOA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS  
DEPARTAMENTO DE ESTATÍSTICA E INVESTIGAÇÃO OPERACIONAL



# MODELO DE PROGNÓSTICO DO TEMPO NECESSÁRIO AO CONTROLO DA DOR ONCOLÓGICA

DISSERTAÇÃO ORIENTADA POR PROFESSORA DOUTORA VALESKA LIMA ANDREOZZI FÉLIX

MARIA JOÃO JANEIRO SILVA

DISSERTAÇÃO  
MESTRADO EM BIOESTATÍSTICA  
2012



# AGRADECIMENTOS

A execução desta dissertação teve o contributo fundamental de algumas pessoas, a quem gostaria de expressar a minha gratidão. Agradeço:

- À Professora Doutora Valeska Andreozzi, pela orientação: o apoio nas questões técnicas, o aconselhamento na forma e no conteúdo da dissertação e a ajuda em questões de ordem logística foram essenciais. Agradeço também profundamente o cuidado e o rigor com que reviu o documento.
- Ao Dr. Paulo Reis Pina, supervisor do presente trabalho, por ceder a base de dados do ProSPIC e por todos os esclarecimentos acerca do projecto, assim como pela ajuda nos aspectos clínicos do trabalho. Agradeço ainda o interesse e a disponibilidade que demonstrou ao longo de todo o percurso.
- À minha prima Ana, pela revisão do documento, conduzida com a minúcia e o rigor que caracterizam o seu trabalho.
- Ao Björn, pela generosidade com que discutiu alguns dos problemas que foram surgindo.



## RESUMO

A dor é dos sintomas mais angustiantes e prevalentes do cancro, ocorrendo em mais de 60% dos doentes com cancro metastático ou avançado. Entender as características associadas à complexidade do tratamento da dor oncológica tem sido nas últimas duas décadas, e continua a ser, um objectivo por cumprir.

Neste trabalho são desenvolvidos seis modelos de tempo de vida acelerado para o tempo até controlar a dor oncológica. São consideradas três distribuições para o tempo, nomeadamente as distribuições Weibull, log-logística e log-normal, e adoptadas duas regras de decisão alternativas no processo de selecção dos preditores.

Os seis modelos são avaliados relativamente à sua capacidade preditiva, através de medidas que quantificam a capacidade preditiva global, a discriminação e a calibração. Estas medidas são calculadas para a amostra original mas também para amostras *bootstrap*, permitindo assim a obtenção de valores corrigidos para o optimismo (validação interna).

A capacidade preditiva é utilizada como critério de selecção de um dos modelos, que constitui um índice de prognóstico e serve de base à criação de três grupos de prognóstico da dificuldade em atingir a analgesia em doentes oncológicos.

**Palavras-chave:** calibração, discriminação, dor oncológica, índice de prognóstico, modelo de tempo de vida acelerado





# ABSTRACT

In cancer patients, pain is one of the most feared and prevalent symptoms, occurring in more than 60% of the patients with metastatic or advanced stage disease. Understanding the characteristics related to the complexity of cancer pain treatment has been in the past two decades, and still is, an unfulfilled goal.

Six accelerated failure time models of the time to achieve pain control are developed. Weibull, log-logistic and log-normal distributions are considered as well as two alternative stopping rules in the predictors selection process. These six models are evaluated with respect to their predictive accuracy, through measures assessing discrimination, calibration and overall accuracy. Such measures are calculated from the original data set as well as from bootstrap samples, allowing for the optimism correction (internal validation).

Predictive accuracy is set as a criterion to select one of the models to constitute a prognostic index and to create three prognostic groups including patients with different levels of difficulty to attain stabilized cancer pain.

**Keywords:** accelerated failure time model, calibration, cancer pain, discrimination, prognostic index, validation



# ÍNDICE

<b>AGRADECIMENTOS .....</b>	<b>V</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>VII</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>IX</b>
<b>ÍNDICE .....</b>	<b>XI</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS .....</b>	<b>XIII</b>
<b>ÍNDICE DE TABELAS .....</b>	<b>XVII</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>XIX</b>
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1 A DOR ONCOLÓGICA .....	1
1.2 PROJECTO PROSPIC .....	3
1.3 MODELOS DE PROGNÓSTICO.....	4
<b>2 OBJECTIVOS .....</b>	<b>9</b>
<b>3 BASE DE DADOS PROSPIC.....</b>	<b>11</b>
3.1 TEMPO ATÉ CONTROLAR A DOR .....	11
3.2 OUTRAS VARIÁVEIS .....	12
<b>4 METODOLOGIA .....</b>	<b>17</b>
4.1 CONCEITOS FUNDAMENTAIS DE ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA.....	17
4.2 INFERÊNCIA NÃO PARAMÉTRICA.....	18
4.3 MODELO DE TEMPO DE VIDA ACELERADO .....	20
4.4 SELECÇÃO DE MODELOS .....	21
4.5 DIAGNÓSTICO.....	22
4.5.1 <i>Qualidade do ajustamento</i> .....	23
4.5.1.1 Resíduos padronizados .....	23
4.5.1.2 Resíduos de Cox-Snell.....	23
4.5.1.3 Resíduos martingala e resíduos deviance.....	25
4.5.1.4 Resíduos score, dfbeta e dfbetas.....	26
4.5.2 <i>Pressupostos</i> .....	27
4.5.3 <i>Colinearidade</i> .....	28
4.6 CAPACIDADE PREDITIVA E VALIDAÇÃO .....	29
4.6.1 <i>Capacidade preditiva: discriminação e calibração</i> .....	30
4.6.1.1 Avaliação global da capacidade preditiva .....	31
4.6.1.2 Discriminação .....	33
4.6.1.3 Calibração .....	36
4.6.2 <i>Validação</i> .....	37
4.7 ÍNDICE E GRUPOS DE PROGNÓSTICO.....	38
4.8 SOFTWARE.....	38
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>39</b>
5.1 ANÁLISE EXPLORATÓRIA.....	39
5.2 APRESENTAÇÃO DOS MODELOS .....	43

5.3	DIAGNÓSTICO.....	47
5.3.1	<i>Qualidade do ajustamento.....</i>	47
5.3.2	<i>Pressupostos .....</i>	53
5.3.3	<i>Colinearidade .....</i>	63
5.4	CAPACIDADE PREDITIVA E VALIDAÇÃO .....	68
5.4.1	<i>Avaliação global da capacidade preditiva .....</i>	68
5.4.2	<i>Discriminação.....</i>	71
5.4.3	<i>Calibração .....</i>	72
5.5	ÍNDICE DE PROGNÓSTICO .....	76
5.6	GRUPOS DE PROGNÓSTICO .....	80
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>85</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>91</b>
<b>8</b>	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>93</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>A-1</b>
ANEXO A.	KAPLAN-MEIER ESTRATIFICADOS PELAS COVARIÁVEIS DO PROSPIC .....	A-1
ANEXO B.	RESULTADOS DOS MODELOS SIMPLES.....	B-1
ANEXO C.	RESÍDUOS <i>DEVIANCE</i> .....	C-1
ANEXO D.	DFBETAS .....	D-1
ANEXO E.	FUNÇÕES DO R.....	E-1
Anexo E1.	<i>Funções R disponíveis na CRAN .....</i>	E-1
Anexo E2.	<i>Funções R disponíveis fora da CRAN .....</i>	E-2
Anexo E3.	<i>Funções R desenvolvidas .....</i>	E-4

# ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 5.1.1. ESTIMATIVA DE KAPLAN-MEIER DO TEMPO ATÉ CONTROLAR A DOR. ....	41
FIGURA 5.1.2. AJUSTAMENTOS GLOBAIS DAS DISTRIBUIÇÕES WEIBULL, LOG-LOGÍSTICA E LOG-NORMAL AOS DADOS. ....	43
FIGURA 5.3.1. RISCO CUMULATIVO DOS RESÍDUOS COX-SNELL DOS MODELOS EM ANÁLISE. ....	50
FIGURA 5.3.2. RESÍDUOS <i>DEVIANCE</i> DOS MODELOS EM ANÁLISE. ....	51
FIGURA 5.3.3. RESÍDUOS <i>DEVIANCE</i> EM FUNÇÃO DO RANKING DOS TEMPOS DE SOBREVIVÊNCIA ( <i>ti</i> ) PARA OS MODELOS EM ANÁLISE. ....	52
FIGURA 5.3.4. RESÍDUOS MARTINGALA DO MODELO NULO DE DISTRIBUIÇÃO WEIBULL CONTRA AS VARIÁVEIS NUMÉRICAS RETIDAS NOS MODELOS WEIB1 E WEIB2. ....	54
FIGURA 5.3.5. RESÍDUOS MARTINGALA DO MODELO NULO DE DISTRIBUIÇÃO LOG-LOGÍSTICA CONTRA AS VARIÁVEIS NUMÉRICAS RETIDAS NOS MODELOS LOGLOG1 E LOGLOG2. ....	55
FIGURA 5.3.6. RESÍDUOS MARTINGALA DO MODELO NULO DE DISTRIBUIÇÃO LOG-LOGÍSTICA CONTRA AS VARIÁVEIS NUMÉRICAS RETIDAS NOS MODELOS LOGNORM1 E LOGNORM2. ....	56
FIGURA 5.3.7. LINEARIZAÇÕES NA ESCALA DE PROBABILIDADE WEIBULL DA FUNÇÃO DE SOBREVIVÊNCIA ESTRATIFICADA PELAS COVARIÁVEIS RETIDAS EM WEIB1 E WEIB2. ....	59
FIGURA 5.3.8. LINEARIZAÇÕES NA ESCALA DE PROBABILIDADE LOG-LOGÍSTICA DA FUNÇÃO DE SOBREVIVÊNCIA ESTRATIFICADA PELAS COVARIÁVEIS RETIDAS EM LOGLOG1 E LOGLOG2. ....	61
FIGURA 5.3.9. LINEARIZAÇÕES NA ESCALA DE PROBABILIDADE LOG-NORMAL DA FUNÇÃO DE SOBREVIVÊNCIA ESTRATIFICADA PELAS COVARIÁVEIS RETIDAS EM LOGNORM1 E LOGNORM2. ....	62
FIGURA 5.3.10. DENDOGRAMA DE UMA ANÁLISE CLASSIFICATÓRIA HIERÁRQUICA DOS PREDITORES DO MODELO WEIB1, USANDO O D DE Hoeffding COMO MEDIDA DE SIMILARIDADE. ....	65
FIGURA 5.3.11. DENDOGRAMA DE UMA ANÁLISE CLASSIFICATÓRIA HIERÁRQUICA DOS PREDITORES DO MODELO WEIB2, USANDO O D DE Hoeffding COMO MEDIDA DE SIMILARIDADE. ....	65
FIGURA 5.3.12. DENDOGRAMA DE UMA ANÁLISE CLASSIFICATÓRIA HIERÁRQUICA DOS PREDITORES DO MODELO LOGLOG1, USANDO O D DE Hoeffding COMO MEDIDA DE SIMILARIDADE. ....	66
FIGURA 5.3.13. DENDOGRAMA DE UMA ANÁLISE CLASSIFICATÓRIA HIERÁRQUICA DOS PREDITORES DO MODELO LOGLOG2, USANDO O D DE Hoeffding COMO MEDIDA DE SIMILARIDADE. ....	66
FIGURA 5.3.14. DENDOGRAMA DE UMA ANÁLISE CLASSIFICATÓRIA HIERÁRQUICA DOS PREDITORES DO MODELO LOGNORM1, USANDO O D DE Hoeffding COMO MEDIDA DE SIMILARIDADE. ....	67
FIGURA 5.3.15. DENDOGRAMA DE UMA ANÁLISE CLASSIFICATÓRIA HIERÁRQUICA DOS PREDITORES DO MODELO LOGNORM2, USANDO O D DE Hoeffding COMO MEDIDA DE SIMILARIDADE. ....	67
FIGURA 5.4.1. SCORE DE BRIER, CALCULADO PARA TEMPOS ENTRE 1 E 70 DIAS, PARA OS 6 MODELOS EM ANÁLISE. ....	70
FIGURA 5.4.2. AJUSTAMENTOS, CONSIDERANDO 3 GRUPOS DE PROGNÓSTICO CORRESPONDENTES A TERCIS DO PREDITOR LINEAR, PARA OS MODELOS EM ANÁLISE. ....	74
FIGURA 5.4.3. GRÁFICOS DE CALIBRAÇÃO PARA OS MODELOS EM ANÁLISE. ....	75

FIGURA 5.5.1 EFEITO DAS COVARIÁVEIS INCLUÍDAS NO MODELO LOGLOG2 NO TEMPO ATÉ CONTROLAR A DOR ONCOLÓGICA.	78
FIGURA 5.5.2 FUNÇÃO DE SOBREVIVÊNCIA E FUNÇÃO DE RISCO DO MODELO LOGLOG2, CONSIDERANDO DIFERENTES VALORES PARA A INTENSIDADE INICIAL DA DOR ( $D_i$ ).	78
FIGURA 5.5.3 FUNÇÃO DE SOBREVIVÊNCIA E FUNÇÃO DE RISCO DO MODELO LOGLOG2 PARA DOENTES QUE NÃO TOMAM OPIÁCEOS, QUE TOMAM OPIÁCEOS FRACOS E QUE TOMAM OPIÁCEOS FORTES.	79
FIGURA 5.5.4 FUNÇÃO DE SOBREVIVÊNCIA E FUNÇÃO DE RISCO PARA DOENTES QUE FIZERAM E QUE NÃO FIZERAM ROTAÇÃO DE OPIÁCEOS.	79
FIGURA 5.6.1 DISTRIBUIÇÃO DOS TEMPOS PREDITOS ATÉ CONTROLAR A DOR E IDENTIFICAÇÃO DE GRUPOS DE PROGNÓSTICO DISTRIBUINDO EQUITATIVAMENTE O INTERVALO DOS TEMPOS PREDITOS.	82
FIGURA 5.6.2 DISTRIBUIÇÃO DOS TEMPOS PREDITOS ATÉ CONTROLAR A DOR E IDENTIFICAÇÃO DE GRUPOS DE PROGNÓSTICO DISTRIBUINDO EQUITATIVAMENTE O NÚMERO DE DOENTES POR GRUPO.	82
FIGURA 5.6.3 CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA OBSERVADAS E ESTIMADAS PELO MODELO LOGLOG2, PARA OS 3 GRUPOS DE PROGNÓSTICO IPD.	83
FIGURA A.1. PROBABILIDADE DE NÃO CONTROLAR A DOR ONCOLÓGICA ( $St$ ) ESTRATIFICADA PELAS CATEGORIAS DAS VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS.	A-1
FIGURA A.2. PROBABILIDADE DE NÃO CONTROLAR A DOR ONCOLÓGICA ( $St$ ) ESTRATIFICADA PELAS CATEGORIAS DAS VARIÁVEIS INDIVIDUAIS.	A-2
FIGURA A.3. PROBABILIDADE DE NÃO CONTROLAR A DOR ONCOLÓGICA ( $St$ ) ESTRATIFICADA PELAS CATEGORIAS DAS VARIÁVEIS CLÍNICAS.	A-4
FIGURA A.4. PROBABILIDADE DE NÃO CONTROLAR A DOR ONCOLÓGICA ( $St$ ) ESTRATIFICADA PELAS CATEGORIAS DAS VARIÁVEIS RELACIONADAS COM O TUMOR.	A-5
FIGURA A.5. PROBABILIDADE DE NÃO CONTROLAR A DOR ONCOLÓGICA ( $St$ ) ESTRATIFICADA PELAS CATEGORIAS DAS VARIÁVEIS RELACIONADAS COM A DOR.	A-6
FIGURA A.6. PROBABILIDADE DE NÃO CONTROLAR A DOR ONCOLÓGICA ( $St$ ) ESTRATIFICADA PELAS CATEGORIAS DAS VARIÁVEIS RELACIONADAS COM O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOR.	A-7
FIGURA A.7. PROBABILIDADE DE NÃO CONTROLAR A DOR ONCOLÓGICA ( $St$ ) ESTRATIFICADA PELAS CATEGORIAS DAS VARIÁVEIS RELACIONADAS COM ADJUVANTES.	A-9
FIGURA A.8. PROBABILIDADE DE NÃO CONTROLAR A DOR ONCOLÓGICA ( $St$ ) ESTRATIFICADA PELAS CATEGORIAS DAS VARIÁVEIS RELACIONADAS COM REACÇÕES ADVERSAS.	A-10
FIGURA A.9. PROBABILIDADE DE NÃO CONTROLAR A DOR ONCOLÓGICA ( $St$ ) ESTRATIFICADA PELAS CATEGORIAS DAS VARIÁVEIS RELACIONADAS COM O TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO DA DOR.	A-11
FIGURA A.10. PROBABILIDADE DE NÃO CONTROLAR A DOR ONCOLÓGICA ( $St$ ) ESTRATIFICADA PELAS CATEGORIAS DAS VARIÁVEIS RELACIONADAS COM O TRATAMENTO DA DOENÇA.	A-12
FIGURA C.1. RESÍDUOS <i>DEVIANCE</i> DO MODELO WEIB1 EM FUNÇÃO DAS COVARIÁVEIS RETIDAS NO MODELO.	C-3
FIGURA C.2. RESÍDUOS <i>DEVIANCE</i> DO MODELO WEIB2 EM FUNÇÃO DAS COVARIÁVEIS RETIDAS NO MODELO.	C-6
FIGURA C.3. RESÍDUOS <i>DEVIANCE</i> DO MODELO LOGLOG1 EM FUNÇÃO DAS COVARIÁVEIS RETIDAS NO MODELO.	C-8
FIGURA C.4. RESÍDUOS <i>DEVIANCE</i> DO MODELO LOGLOG2 EM FUNÇÃO DAS COVARIÁVEIS RETIDAS NO MODELO.	C-11

FIGURA C.5. RESÍDUOS <i>DEVIANCE</i> DO MODELO LOGNORM1 EM FUNÇÃO DAS COVARIÁVEIS RETIDAS NO MODELO. ....	C-13
FIGURA C.6. RESÍDUOS <i>DEVIANCE</i> DO MODELO LOGNORM2 EM FUNÇÃO DAS COVARIÁVEIS RETIDAS NO MODELO. ....	C-16
FIGURA D.1. DFBETAS DO MODELO WEIB1 PARA AS COVARIÁVEIS RETIDAS NO MODELO. ....	D-2
FIGURA D.2. DFBETAS DO MODELO WEIB2 PARA AS COVARIÁVEIS RETIDAS NO MODELO. ....	D-4
FIGURA D.3. DFBETAS DO MODELO LOGLOG1 PARA AS COVARIÁVEIS RETIDAS NO MODELO. ....	D-6
FIGURA D.4. DFBETAS DO MODELO LOGLOG2 PARA AS COVARIÁVEIS RETIDAS NO MODELO. ....	D-9
FIGURA D.5. DFBETAS DO MODELO LOGNORM1 EM PARA AS COVARIÁVEIS RETIDAS NO MODELO. ....	D-11
FIGURA D.6. DFBETAS DO MODELO LOGNORM2 PARA AS COVARIÁVEIS RETIDAS NO MODELO. ....	D-13





# ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 3.1.1. CONVERSÃO DA INTENSIDADE DA DOR CLASSIFICADA SEGUNDO A ESCALA DE AVALIAÇÃO NUMÉRICA (EAN) PARA UMA CATEGORIZAÇÃO ORDINAL COM 5 NÍVEIS. ....	11
TABELA 3.2.1. CARACTERÍSTICAS INICIAIS DOS DOENTES DO PROSPIC. ....	13
TABELA 4.2.1 PESOS A APLICAR PARA OBTER AS ESTATÍSTICAS DE VÁRIOS TESTES DE HIPÓTESES DA IGUALDADE DE DUAS CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA. ....	19
TABELA 4.3.1 DISTRIBUIÇÕES CONSIDERADAS PARA $\epsilon_i$ E DISTRIBUIÇÕES PARA $T_i$ CORRESPONDENTES. ....	21
TABELA 4.5.1. RESÍDUOS DE COX-SNELL ( $rCi$ ) E RESÍDUOS SCORE ( $rSi$ ) PARA AS DISTRIBUIÇÕES WEIBULL, LOG-LOGÍSTICA E LOG-NORMAL. ....	24
TABELA 4.5.2 TRANSFORMAÇÕES LINEARES DA ESCALA DO TEMPO E DE $S(t)$ ADOPTADAS PARA AVERIGUAR A ADEQUABILIDADE DAS DISTRIBUIÇÕES WEIBULL, LOG-LOGÍSTICA E LOG-NORMAL. ....	28
TABELA 5.1.1. CARACTERÍSTICAS INICIAIS DOS 264 DOENTES AVALIADOS NO ÂMBITO DO PROSPIC.....	40
TABELA 5.2.1. DENOMINAÇÕES DOS MODELOS AFT EM ANÁLISE.....	44
TABELA 5.2.2. ESTIMATIVAS DE $\mu$ , $\alpha_j$ E $\log(\sigma)$ OBTIDAS ASSUMINDO A DISTRIBUIÇÃO WEIBULL PARA O TEMPO ATÉ CONTROLAR A DOR ONCOLÓGICA. ....	45
TABELA 5.2.3. ESTIMATIVAS DE $\mu$ , $\alpha_j$ E $\log(\sigma)$ OBTIDAS ASSUMINDO A DISTRIBUIÇÃO LOG-LOGÍSTICA PARA O TEMPO ATÉ CONTROLAR A DOR ONCOLÓGICA. ....	46
TABELA 5.2.4. ESTIMATIVAS DE $\mu$ , $\alpha_j$ E $\log(\sigma)$ OBTIDAS ASSUMINDO A DISTRIBUIÇÃO LOG-NORMAL PARA O TEMPO ATÉ CONTROLAR A DOR ONCOLÓGICA. ....	47
TABELA 5.3.1. $VIF$ DAS COVARIÁVEIS DE CADA UM DOS MODELOS EM ANÁLISE. ....	64
TABELA 5.4.1. RESULTADOS DAS MEDIDAS DE VARIABILIDADE EXPLICADA, $R^2$ E $V$ , PARA OS MODELOS EM ANÁLISE. ....	68
TABELA 5.4.2. VALORES OBTIDOS DAS MEDIDAS $C$ DE HARRELL E $D$ DE ROYSTON E SAUERBREI PARA OS MODELOS DESENVOLVIDOS.....	71
TABELA 5.4.3. FACTORES DE CONTRACÇÃO PARA OS MODELOS EM ANÁLISE. ....	76
TABELA 5.6.1 PONTOS DE CORTE PARA A DEFINIÇÃO DOS 3 GRUPOS DE PROGNÓSTICO.....	83
TABELA 5.6.2 PROBABILIDADES E TEMPO MEDIANO ATÉ CONTROLAR A DOR PARA OS 3 GRUPOS DE PROGNÓSTICO. ....	83
TABELA B.1. RESULTADOS DOS MODELOS SIMPLES DE DISTRIBUIÇÃO WEIBULL.....	B-1
TABELA B.2. RESULTADOS DOS MODELOS SIMPLES DE DISTRIBUIÇÃO LOG-LOGÍSTICA.....	B-5
TABELA B.3. RESULTADOS DOS MODELOS SIMPLES DE DISTRIBUIÇÃO LOG-NORMAL. (CONTINUA) .....	B-8
TABELA E.1. FUNÇÕES R DISPONÍVEIS NA CRAN. ....	E-1



# LISTA DE ABREVIATURAS

AFT	TEMPO DE VIDA ACELERADO (ACCELERATED FAILURE TIME)
ANO	ANALGÉSICOS NÃO OPIÓIDES
AVD	ACTIVIDADES DE VIDA DIÁRIA
CdD	CLÍNICA DE DOR
CPPS	CANCER PAIN PROGNOSTIC INDEX
CRAN	THE COMPREHENSIVE R ARCHIVE NETWORK
DGS	DIRECÇÃO-GERAL DA SAÚDE
DIQ	DISPERSÃO INTER-QUARTÍLICA
EAN	ESCALA DE AVALIAÇÃO NUMÉRICA
ECOG	EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP
ESS	EDMONTON STAGING SYSTEM
ESS-CP	EDMONTON STAGING SYSTEM FOR CANCER PAIN
KM	KAPLAN-MEIER
IASP	INTERNATION ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN
ICOX-2	INIBIDOR DA CICLO-OXIGENASE-2
IEO	ÍNDICE DE ESCALADA DE OPIÁCEOS
IMC	ÍNDICE DE MASSA CORPORAL
IMMPACT	INITIATIVE ON METHODS, MEASUREMENT, AND PAIN ASSESSMENT IN CLINICAL TRIALS
IPOL	INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA DE LISBOA, FRANCISCO GENTIL
OCP	OTORRINO- CABEÇA-PESCOÇO
PROSPIC	PROSPECTIVE STUDY OF PAIN INTENSITY IN CANCER
RESS	REVISED EDMONTON STAGING SYSTEM
ROC	RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC
TRV	TESTE DE RAZÃO DE VEROSIMILHANÇAS
VIF	VARIANCE INFLATION FACTOR



# 1 Introdução

O capítulo introdutório está estruturado em três secções, uma primeira em que é contextualizada a problemática da dor oncológica, a que se segue uma pequena descrição do projecto em que se insere a presente dissertação, terminando com uma apresentação de questões específicas que são inerentes aos modelos de prognóstico, em particular a necessidade de avaliação da capacidade preditiva e da sua validação.

## 1.1 A DOR ONCOLÓGICA

A dor foi definida pela IASP (*International Association for the Study of Pain*) como sendo uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a danificação tecidual (efectiva ou potencial) ou descrita em termos desses danos (IASP 2012), e é um dos sintomas mais angustiantes e prevalentes nos doentes com cancro, em particular em doentes com cancro avançado (Fainsinger *et al.* 2010a). De facto, resultados de uma meta-análise indicam que a prevalência da dor em doentes oncológicos é elevada, 64% em doentes com cancro metastático ou com doença avançada, 59% em doentes em tratamento anti-neoplásico e 33% em doentes cujo cancro foi curado (van den Beuken-van Everdingen *et al.* 2007).

A dor é muitas vezes classificada relativamente à sua etiologia e mecanismo. Relativamente à etiologia, refere-se que a dor em doentes com cancro pode ser provocada directamente pelo crescimento do tumor e/ou metástases (compressão ou infiltração de estruturas sensíveis à dor), pode estar relacionada com o tratamento (efeito adverso de radioterapia, cirurgia ou quimioterapia prévias), pode estar associada à doença oncológica ou a debilidade (p. ex. obstipação, nevralgia pós-herpética, úlcera de pressão) ou pode ser uma dor não relacionada com o cancro ou com o tratamento (por exemplo, artrite) (Grond *et al.* 1996). Na grande maioria dos casos, a dor é provocada pelo cancro (Grond *et al.* 1996). Já no que se refere ao mecanismo, a dor é classificada como nociceptiva quando se crê que está relacionada com lesões do tecido conjuntivo e, neste caso, é ainda classificada em somática ou visceral, de acordo com o tipo de tecido lesado. A classificação neuropática/neurogénica é atribuída se há evidência de que a dor está associada a lesão dos tecidos neurais e é suportada por

processamento somatossensorial aberrante no sistema nervoso central ou periférico. Por fim, dor psicogénica é uma classificação atribuída quando se acredita que esta é predominantemente determinada por factores psicológicos (Caraceni e Portenoy 1999; IASP 2012). Outra característica importante na classificação da dor relaciona-se com o padrão do seu aparecimento, nomeadamente se é ou não episódica e, sendo, se é idiopática (ou espontânea ou irruptiva), isto é, independente de estímulos como movimentos associados ao andar, deglutição, defecção ou micção, incidental, quando causada por tais estímulos, ou de fim de dose, ocorrendo quando a dose disponível de opiáceos no corpo atinge níveis baixos (Mishra *et al.* 2009).

Uma vez que a dor é inerentemente subjectiva, o testemunho do doente é a referência na avaliação da intensidade da dor (Portenoy e Lesage 1999). Existem vários métodos para medir a intensidade, sempre com base no testemunho do doente, nomeadamente métodos baseados em escalas visuais, em escalas numéricas e em escalas verbais (Herr *et al.* 2004; Brunelli *et al.* 2010). Estes métodos têm-se verificado fiáveis, sem que tenha sido demonstrada superioridade sistemática por parte de alguma destas escalas (Jensen 2003). De facto, vários autores têm reportado correlações muito elevadas entre várias escalas (Herr *et al.* 2004; Brunelli *et al.* 2010). No entanto, tendo em conta critérios como adequabilidade do conteúdo da medida e do modelo conceptual, fiabilidade, validade, capacidade de resposta, interpretabilidade, disponibilidade e equivalência entre culturas e línguas diferentes, entre outros, foi recomendada no relatório da reunião de consenso do IMMPACT-II (*Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials-II*) uma medida em escala numérica com 11 pontos, de 0 a 10, para utilização transversal em ensaios clínicos (Dworkin *et al.* 2005).

Em 2003, a Direcção-Geral da Saúde (DGS) emitiu uma Circular Normativa instituindo a dor como quinto sinal vital e propondo quatro escalas para classificação da intensidade da dor, nomeadamente a Escala Visual Analógica, a Escala Numérica, a Escala Qualitativa e a Escala de Faces (DGS 2003). A Escala Numérica sugerida pela DGS corresponde à recomendada no IMMPACT-II e, segundo a DGS, “consiste numa régua dividida em onze partes iguais, numeradas sucessivamente de 0 a 10. [...] Pretende-se que o doente faça a equivalência entre a intensidade da sua dor e uma classificação numérica, sendo que a 0 corresponde a classificação “sem dor” e a 10 a classificação “dor máxima” (dor de intensidade máxima imaginável)”.

Têm sido desenvolvidos vários sistemas que classificam doentes oncológicos quanto à complexidade da sua dor e à dificuldade em atingir a analgesia (Bruera *et al.* 1989; Mercadante *et al.* 1992; Mercadante *et al.* 1994; Caraceni e Weinstein 2001; Hwang *et al.* 2002; Fainsinger *et al.* 2010b). Destes, apenas o sistema de classificação da IASP (Caraceni e Weinstein 2001), o *Edmonton Staging System for Cancer Pain* (ESS-CP) (Fainsinger *et al.* 2010b) e o *Cancer Pain Prognostic System* (CPPS) (Hwang *et al.* 2002) foram desenvolvidos formal e sistematicamente e foram, pelo menos parcialmente, validados (Knudsen *et al.* 2009).

O primeiro é um sistema de codificação descritivo para síndromes dolorosas crónicas, malignos ou não, sem ter como objectivo o prognóstico. Este sistema de codificação inclui 5 domínios, nomeadamente a) região anatómica afectada pela dor; b) órgãos cujo funcionamento anormal provoca dor; c) características temporais da dor; d) intensidade e duração da dor e e) etiologia. O ESS-CP foi criado em 1989, sob o nome de *Edmonton Score System* (ESS) (Bruera *et al.* 1989), tendo, desde então, sofrido algumas modificações (Fainsinger *et al.* 2005; Fainsinger *et al.* 2010a). Este sistema tem permitido a classificação dos doentes em prognóstico fraco, intermédio e bom ou em apenas prognóstico fraco e bom (Fainsinger *et al.* 2005) e integra actualmente cinco domínios: a) mecanismo da dor; b) presença de dor incidental; c) angústia psicológica; d) adição a álcool e/ou drogas e e) função cognitiva (Fainsinger *et al.* 2010b). Por fim, o CPPS, que varia entre 0 a 17, considera as características a) intensidade da dor; b) bem-estar emocional; c) dose diária de opiáceos orais e d) mecanismo da dor, especificamente se se trata ou não de dor mista (Hwang *et al.* 2002).

## 1.2 PROJECTO PROSPIC

Esta dissertação ocorre no âmbito de um projecto de investigação de natureza mais vasta e que não se esgota nos temas nela abordados, com a designação ProSPIC (*Prospective Study of Pain Intensity in Cancer*). O ProSPIC é um estudo prospectivo, não controlado, desenvolvido pela Clínica de Dor (CdD) do Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil (IPOL) sob a coordenação do Dr. Paulo Reis Pina. Este projecto tem como principal objectivo testar a hipótese de que a intensidade da dor constitui um factor preditivo da complexidade do seu tratamento. Mais especificamente, no ProSPIC pretende-se verificar se a intensidade da dor está associada a características como a duração do tempo até controlar a dor, a prescrição de opiáceos, o aparecimento de tolerância, a necessidade de tratamentos farmacológicos e não

farmacológicos, a necessidade de atendimentos não programados e ainda a características individuais, clínicas, tumorais e dolorosas.

A população que participou neste estudo é constituída por doentes com cancro, referenciados para a CdD do IPOL, e que foram observados pela primeira vez na consulta externa na CdD. O período de recrutamento decorreu entre 01-09-2009 e 31-03-2010. Os critérios de inclusão no estudo foram: idade igual ou superior a 18 anos, diagnóstico de cancro, doença activa e presença de dor oncológica (tipo de aflição directamente causada pela presença de um tumor maligno, ou secundária, causada pelos tratamentos anti-neoplásicos). Os critérios de exclusão foram: idade inferior a 18 anos, doentes sem cancro ou em remissão completa da doença há mais de um ano, doentes com dor de outra natureza que não oncológica. Todos os doentes que participaram na realização do ProSPIC leram e assinaram o consentimento informado e o estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do IPOL. A população inicial era constituída por 367 doentes, dos quais apenas 311 se verificaram ser elegíveis de acordo com os critérios de inclusão e exclusão e destes apenas 264 participaram no presente estudo, já que os restantes 47 doentes apresentavam dor controlada e/ou dor cuja etiologia se verificou, através de meios complementares de diagnóstico, não estar relacionada com o cancro. Os doentes foram acompanhados ao longo de 10 semanas, período durante o qual foi registada a intensidade da dor na Escala de Avaliação Numérica (EAN) ou Escala Numérica, que toma valores inteiros entre 0 e 10. Durante estas 10 semanas, os doentes foram avaliados em 11 ocasiões, através de 3 consultas presenciais e 8 telefonemas (Reis Pina 2012).

### 1.3 MODELOS DE PROGNÓSTICO

Em medicina, modelos de regressão relativos a desfechos clínicos avaliados em doentes são denominados modelos de prognóstico (Altman e Royston 2000) e, no contexto da análise de sobrevivência, estes modelos constituem uma quantificação do prognóstico de sobrevivência de doentes com base em informação recolhida no início do tempo de seguimento (van Houwelingen 2000). Uma das principais motivações subjacentes ao desenvolvimento destes modelos é a predição de desfechos em doentes futuros, o que permite seleccionar o tratamento mais adequado ou tomar outro tipo de decisões específicas para cada doente ou grupo de doentes, informar doentes e famílias acerca do prognóstico e criar grupos de risco



clínico distinto para estratificar doentes pela gravidade da doença (Altman e Royston 2000; Ambler *et al.* 2002; Moons *et al.* 2009).

O desenvolvimento propriamente dito dos modelos é apenas uma das fases da investigação subjacente à sua utilização em meio clínico. Esta investigação compreende três fases consecutivas que correspondem à realização de três tipos de estudos distintos, nomeadamente, estudos de desenvolvimento dos modelos, estudos de validação e ainda estudos de impacto. Na primeira fase são desenvolvidos os modelos de prognóstico múltiplos, o que inclui a identificação dos preditores importantes, a atribuição de pesos a cada preditor, a estimação da capacidade preditiva do modelo através da avaliação da calibração e da discriminação, a quantificação do optimismo, através de técnicas de validação interna e, se necessário, o reajustamento do modelo para o minimizar. Nos estudos de validação, o desempenho preditivo do modelo é avaliado em novos doentes, correspondendo à validação externa e, por fim, nos estudos de impacto avalia-se se o modelo desenvolvido tem influência efectiva nas tomadas de decisão por parte dos clínicos (Moons *et al.* 2009). O trabalho apresentado no presente documento inclui-se na primeira das fases descritas.

Depois de seleccionados os preditores a reter no modelo final e de avaliado o desempenho preditivo do modelo, é muitas vezes criado um índice e grupos de pronóstico. Um índice de prognóstico é a combinação ponderada das variáveis do modelo adoptando os coeficientes de regressão como pesos (Altman 2009). Por sua vez, os grupos de prognóstico são geralmente criados com base no índice de prognóstico, sendo prática comum basear estes grupos em quantis de sobrevivência predita: o quantil inferior tem pior sobrevivência e o quantil superior tem melhor sobrevivência (Altman 2009; Steyerberg 2009). Note-se, no entanto, que o desenvolvimento de índices de prognóstico com base em modelos estatísticos é apenas uma das técnicas adoptadas para obter prognósticos, outros exemplos são os sistemas de estadiamento (*staging systems*), regras de decisão, factores de risco e algoritmos informáticos. O ponto comum entre estas técnicas é o facto de se basearem numa amostra de doentes em que o desfecho de interesse é conhecido, de forma a permitir relacioná-lo com outras características também avaliadas nos doentes (Justice *et al.* 1999).

A capacidade preditiva de um modelo tende a ser pior quando aplicado a outros dados que não os que serviram de base ao seu desenvolvimento. Desta forma, quando se desenvolve um modelo com o objectivo de prever desfechos é necessário validá-lo, ou seja, estabelecer que funciona satisfatoriamente noutros doentes que não os que participaram no seu desenvolvimento (Altman e Royston 2000). Uma das principais ameaças à validade de um

modelo é o sobreajustamento (construir um modelo com demasiados parâmetros), que tem como consequências o optimismo e o *testimation bias* (Steyerberg 2009). O optimismo é definido como a diferença entre o verdadeiro desempenho e o desempenho aparente, em que o verdadeiro desempenho se refere à população subjacente e o desempenho aparente ao desempenho estimado na amostra (Steyerberg 2009). Já o *testimation bias* corresponde à sobrestimação dos efeitos dos preditores por serem apenas seleccionados os efeitos que resistem a testes estatísticos (Steyerberg 2009).

Existem vários motivos que explicam a necessidade de validar um modelo de prognóstico antes da sua utilização em novos dados. Altman e Royston (2000) enumeram três. O primeiro motivo relaciona-se com falhas nos métodos de modelação padrão, dado que os métodos estatísticos padrão usados para obter modelos de prognóstico têm aspectos que os fazem depender dos dados, pelo que se espera que façam uma avaliação optimista do desempenho da capacidade preditiva. Em prol da parcimónia, é muitas vezes necessário seleccionar as variáveis que vão integrar o modelo a partir de um conjunto maior de variáveis candidatas, sendo esta selecção muitas vezes unicamente baseada em testes de hipóteses (*testimation bias*, acima descrito). O segundo motivo diz respeito a falhas no delineamento dos estudos de prognóstico. Neste contexto, Simon e Altman (1994) identificaram alguns problemas comuns no desenho de estudos de prognóstico para o cancro que podem resultar em viés e/ou optimismo, nomeadamente a ausência de critérios claros de inclusão/exclusão, o facto de muitos doentes abandonarem os estudos (eventual ocorrência de dados omissos não aleatórios), uma escolha dos tratamentos pouco clara ou uma dimensão da amostra inadequada (Simon e Altman 1994). Por fim, o terceiro motivo é a não generalização dos modelos, por exemplo devido a diferenças geográficas e/ou temporais na prática clínica ou nas características dos doentes (Altman e Royston 2000; Altman 2009).

Existem dois tipos de validação, a validação externa, que determina a validade externa ou generalização, e a validação interna, que determina a validade interna ou reprodutibilidade dos modelos de prognóstico (Steyerberg 2009). A reprodutibilidade é a capacidade de produzir predições exactas em doentes não incluídos no desenvolvimento do modelo mas que pertencem à mesma população subjacente e a generalização é a capacidade de produzir predições exactas em doentes oriundos de populações diferentes mas plausivelmente relacionadas (Justice *et al.* 1999). A validação externa pode visar aspectos temporais (generalização histórica), espaciais (generalização geográfica) ou metodológicos (generalização metodológica) (Justice *et al.* 1999).

No que respeita à validação interna, as técnicas mais usadas são a validação aparente, a validação *split-sample*, a validação cruzada e a validação *bootstrap* (Steyerberg 2009). Na validação aparente, o desempenho do modelo é avaliado directamente na amostra utilizada para desenvolver o modelo, resultando numa estimativa optimista do mesmo, como discutido nos parágrafos acima. Na validação *split-sample*, a amostra é dividida aleatoriamente em dois grupos, um dos grupos é utilizado para modelação e no outro é avaliado o desempenho do modelo. A validação cruzada é uma extensão da validação *split-sample*, visando maior estabilidade. Neste caso, um modelo de predição é também testado numa parte da população: no entanto, este processo é repetido para fracções consecutivas de doentes. Por exemplo, a base de dados pode ser dividida em decis, o modelo pode ser desenvolvido em nove desses decis e testado no último decil, sendo este procedimento repetido 10 vezes. Desta forma, todos os doentes contribuem uma vez para testar o modelo. Depois, o desempenho é geralmente estimado como a média das avaliações. Por fim, na validação *bootstrap*, são obtidas amostras com reposição a partir da amostra original e com dimensão equivalente a esta, correspondendo a amostras de uma população subjacente. Seguidamente, um modelo de predição é desenvolvido para cada amostra *bootstrap*. Este modelo é avaliado tanto na amostra *bootstrap* correspondente como na amostra original. A primeira avaliação reflecte a validação aparente e a segunda a validação em novos indivíduos. A diferença entre estes dois desempenhos corresponde ao optimismo. O optimismo é subtraído ao desempenho aparente do modelo original na amostra original (Harrell 2001). Efron, em 1983, demonstrou que, apesar de permitir a obtenção de estimativas quase não enviesadas, a validação cruzada é relativamente ineficiente, devido à elevada variabilidade nas estimativas, especialmente quando a amostra é pequena (Efron 1983). Harrell e colaboradores consideram que a validação por *split-sample* é ainda menos aconselhável, dado que os índices de avaliação da capacidade preditiva variam muito entre as divisões (Harrell *et al.* 1996). Os mesmos autores consideram assim o *bootstrapping* como uma boa alternativa para a validação interna, referindo que este método fornece estimativas praticamente não enviesadas e com pouca variância. Outra grande vantagem do *bootstrap* é toda a amostra original poder ser utilizada para desenvolver o modelo, evitando o “desperdício” de informação (Harrell *et al.* 1996).



## 2 OBJECTIVOS

Inserindo-se no projecto ProSPIC, este trabalho tem como tema o estudo do tempo até controlar a dor oncológica. Associados a este tema, foram definidos dois objectivos: (i) o desenvolvimento de um modelo de prognóstico que permita a estimação individual do tempo até à obtenção de analgesia e (ii) a criação de um índice de prognóstico que sirva de base à classificação dos doentes em grupos com prognósticos diferentes.

A motivação subjacente à criação de tais grupos é a seriação da lista de espera da Clínica de Dor do Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil, permitindo a selecção prioritária de doentes cujo tratamento da dor se prevê mais complexo.



## 3 BASE DE DADOS PROSPIC

O projecto ProSPIC foi brevemente descrito na secção 1.2 e a base de dados que dele resultou foi já descrita e apresentada por Reis Pina (2012). Deste modo, neste capítulo pretende-se definir a variável de interesse neste trabalho, o tempo até controlar a dor oncológica, e listar, caracterizando-as brevemente, algumas características que poderão influenciar esta variável de interesse.

### 3.1 TEMPO ATÉ CONTROLAR A DOR

A intensidade da dor foi registada semanalmente nos 264 doentes com dor oncológica incluídos no ProSPIC através da EAN, em que 0 significa “sem dor” e 10 “dor de intensidade máxima imaginável”. Esta variável foi utilizada como variável numérica discreta, com suporte entre 0 e 10, e foi categorizada de acordo com a Tabela 3.1.1.

**Tabela 3.1.1. Conversão da intensidade da dor classificada segundo a Escala de Avaliação Numérica (EAN) para uma categorização ordinal com 5 níveis.**

Categoria	EAN
Ausência de dor	0
Dor ligeira	1-2
Dor moderada	3-5
Dor intensa	6-8
Dor insuportável	9-10

Foi considerada como controlada uma dor com intensidade igual ou inferior a 3 (Reis Pina 2012). O registo da intensidade da dor ao longo de 10 semanas consecutivas, aliado à definição de dor controlada, permitiu a obtenção de realizações de uma variável aleatória  $T$ , que descreve o tempo até controlar a dor oncológica.  $T$  é a variável sobre a qual se debruça este trabalho, sendo por isso a variável dependente em muitas das análises estatísticas efectuadas. Note-se que  $T$  é contínua e pode tomar qualquer valor não negativo. As realizações de  $T$  foram obtidas subtraindo a data de início do estudo à data em que a dor foi controlada. Uma

vez que os doentes tinham indicação para registar o dia em que a dor foi controlada, a escala da variável é o dia.

Em alguns doentes, o controlo da dor não foi observado, verificando-se a ocorrência de censura à direita (ver capítulo 4). Nestes casos, as realizações  $t_i$  de  $T$  são obtidas subtraindo a data de início do estudo à data de fim do estudo e somando uma unidade. Concomitantemente foi definida a variável  $\delta$ , indicatriz de censura, que toma o valor 1 se a dor foi controlada durante o período de seguimento do doente no ProSPIC e 0 caso contrário.

### 3.2 OUTRAS VARIÁVEIS

Para além da intensidade da dor, foram registadas várias características no início do seguimento dos doentes, que foram utilizadas no presente trabalho como covariáveis com possível associação ao tempo até controlar a dor ( $T$ ) (Tabela 3.2.1). São características relacionadas com: o próprio doente (demográficas, individuais e clínicas), o tumor, a dor e o tratamento, em que se inclui o tratamento da dor (farmacológico, e respectivos efeitos adversos, e não farmacológico) e o tratamento do tumor.



Tabela 3.2.1. Características iniciais dos doentes do ProSPIC. (continua)

Variável	Tipo	Níveis	Doente - Demográficas	Descrição
Sexo	Categórica	feminino; masculino	Sexo do doente	
	Numérica			
	Categórica	menos que 65 anos; 65 anos ou mais	Idade do doente no início do estudo	
	Categórica	casado; união de facto; solteiro; divorciado; viúvo	Estado civil do doente	
Doente - Individuais				
Vive com	Categórica	esposo; filho; irmão; mãe; sobrinho; lar; empregado; sozinho		Com quem habita o doente. Na segunda categorização, o nível “outro” inclui os níveis “filho”, “irmão”, “mãe”, “sobrinho”, “lar” e “empregado” da primeira
	Categórica	esposo; sozinho; outro		
Cuidador	Categórica	amigo; cunhado; empregado; esposo; filho; irmão; lar; mãe; neta; nora; primo; próprio; sobrinho		Principal cuidador do doente. O nível “outro” da segunda categorização inclui os níveis “amigo”, “cunhado”, “empregado”, “esposo”, “filho”, “irmão”, “lar”, “mãe”, “neta”, “nora”, “primo” e “sobrinho” da primeira
	Categórica	próprio; outro		
Educação	Categórica	iliteracia; ensino básico; ensino secundário; ensino superior		Nível de escolaridade do doente
Situação profissional	Categórica	baixa médica; desempregado; empregado; reformado		Situação profissional do doente. Na segunda categorização, o nível “activa” corresponde ao nível “empregado” da primeira e o nível “inactiva” inclui os restantes níveis (“baixa médica”, “desempregado” e “reformado”) da primeira categorização
	Categórica	activa; inactiva		
Rendimento	Categórica	baixo; médio; elevado		Rendimento do doente relativamente ao salário mínimo praticado aquando da realização do protocolo experimental do ProSPIC (450€), em que “baixo” significa abaixo de 450€, “médio” significa 450€ e elevado acima de 450€
Número de filhos	Numérica	0; 1 ou 2; 3 ou mais		Número de filhos do doente
	Categórica			
Doente - Clínicas				
Peso	Numérica			Peso, em quilogramas (kg), do doente
Altura	Numérica			Altura, em metros (m), do doente
IMC	Numérica	magreza; normal; peso em excesso; obesidade		Índice de Massa Corporal (IMC) do doente
	Categórica			
Número de comorbilidades	Numérica			Número de comorbilidades do doente
Estomas	Numérica	0; 1; 2		Número de estomas, orifícios criados cirurgicamente para permitir a ligação de uma cavidade corporal ao ambiente exterior, que o doente possui
	Categórica			
Estado cognitivo	Categórica	deficitário; normal		Classificação do estado cognitivo do doente com base na versão portuguesa do <i>The short portable</i>

Tabela 3.2.1. Características iniciais dos doentes do ProSPIC. (continuação)

Variável	Tipo	Níveis	Descrição
			<i>mental status Questionnaire</i> , considerando como estado deficitário pontuações superiores a 4 (Pfeiffer 1975; Garcia 1984)
Adição	Categórica	alcoolismo; tabagismo; várias; nenhuma	Classificação do doente quanto à adição a substâncias com implicação no quadro tóxico, nomeadamente álcool, tabaco e drogas ilícitas nos 12 meses anteriores à entrada do doente no ProSPIC. Quando considerada como binária, esta variável é indicatriz de adição
	Binária		
Estado psicológico	Categórica	ansiedade; depressão; ambas; nenhuma	Classificação do doente quando ao seu estado psicológico. Quando considerada como binária, esta variável é indicatriz de ocorrência de ansiedade e/ou depressão
	Binária		
Dependência	Categórica	total; parcial; independência	Classificação do estado de dependência do doente com base na avaliação do desempenho nas actividades de vida diária (AVD) do índice Katz (Katz <i>et al.</i> 1963). A dependência foi classificada como “total” caso se verificasse em todas AVD e “parcial” se se verificasse em pelo menos uma. Caso não se verificasse dependência em nenhuma nas AVD que constituem o índice, a classificação atribuída foi “independência”.
ECOG	Categórica	0; 1; 2; 3; 4	Classificação do doente quanto ao <i>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status</i> (Oken <i>et al.</i> 1982)
Cuidados paliativos	Binária		Indicatriz de necessidade de cuidados paliativos
<b>Tumor</b>			
Local	Categórica	gastro-intestinal; ginecológico; otorrino-cabeça-pescoço (OCP); outro	Local do tumor primário
Histologia	Categórica	carcinoma; melanoma; meningioma; paraganglioma; sarcoma; outro	Histologia do tumor primário. O nível “não carcinoma”, da segunda categorização, inclui os níveis “melanoma”, “meningioma”, “paraganglioma”, “sarcoma” e “outro” da primeira
	Binária	carcinoma; não carcinoma	
Número de metástases	Númerica		Número de metástases detectadas
	Categórica	0; 1; 2; 3 ou mais	
Tipo de invasão	Categórica	neural; vascular; ambas; nenhuma	Tipo de invasão das metástases
Distância da Invasão	Categórica	distante; local; ambas; nenhuma	Distância da invasão das metástases
<b>Dor</b>			
Tempo com dor	Númerica		Tempo, em semanas, com dor antes do início do estudo
Mecanismo	Categórica	neuropática; nociceptiva; mista	Classificação da dor quanto ao seu mecanismo
Frequência	Categórica	incidental; irruptiva; não episódica	Classificação da dor quanto à sua frequência, em que o nível “episódica” da segunda categorização inclui os níveis “incidental” e “irruptiva” da primeira
	Binária	episódica; não episódica	
Intensidade inicial	Númerica		Classificação da dor quanto à sua intensidade na primeira consulta com base na EAN
	Categórica	moderada (3-5); intensa (6-8); insuportável (9-10)	

Tabela 3.2.1. Características iniciais dos doentes do ProSPIC. (continuação)

Tipo de opiáceo <sup>1</sup>	Tratamentos farmacológicos – Analgésicos opiáceos	
	Catégorica	buprenorfina; codeína; fentanilo; hidromorfona; morfina oral; tramadol; nenhum
	Catégorica	forte; fraco; nenhum
Tolerância	Binária	Indicatriz de Índice de Escalada de Opiáceos (IEO) igual ou superior a 4%
Rotação	Binária	Indicatriz de alteração de opiáceo
Tratamentos farmacológicos – Analgésicos não opiáceos (ANO)		
Analgésicos não opiáceos	Binária	Indicatriz da utilização de ANO (paracetamol, Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINE) ou inibidores da Ciclo-oxigenase-2 (COX-2))
Tratamentos farmacológicos – Adjuvantes		
Adjuvantes	Binária	Indicatriz da utilização de adjuvantes (esteróides, relaxantes, benzodiazepinas, anticonvulsivantes, antidepressivos, butilescopolamina ou bifosfonatos)
Esteróides	Binária	Indicatriz da utilização de esteróides
Relaxantes	Binária	Indicatriz da utilização de relaxantes
Benzodiazepinas	Binária	Indicatriz da utilização de benzodiazepinas
Anticonvulsivantes	Binária	Indicatriz da utilização de anticonvulsivantes
Antidepressivos	Binária	Indicatriz da utilização de antidepressivos
Butilescopolamina	Binária	Indicatriz da utilização de butilescopolamina
Tratamentos farmacológicos – Efeitos adversos		
Náuseas	Binária	Indicatriz de náuseas
Vómitos	Binária	Indicatriz de vômitos
Sono	Binária	Indicatriz de sono
Confusão	Binária	Indicatriz de confusão
Obstipação	Binária	Indicatriz de obstipação
Tratamentos não farmacológicos		
Reabilitação	Binária	Indicatriz de tratamentos de reabilitação
Analgesia	Binária	Indicatriz de tratamentos de analgesia não farmacológicos
Apoio psicológico	Binária	Indicatriz de acompanhamento psicológico
Tratamento do tumor		
Tratamento	Binária	Indicatriz de tratamento do tumor (quimioterapia, cirurgia ou radioterapia)
Quimioterapia	Binária	Indicatriz de quimioterapia
Cirurgia	Binária	Indicatriz de cirurgia
Radioterapia	Binária	Indicatriz de radioterapia

<sup>1</sup> Os termos “opiáceo” e “opióide” são utilizados neste documento como sinónimos.



## 4 METODOLOGIA

No capítulo 4 deste documento, são descritos os métodos adoptados na análise dos dados. Tais métodos inserem-se na área da análise de sobrevivência, dado que os objectivos mencionados no capítulo 2 pressupõem a estimação do tempo até controlar a dor oncológica na presença de observações censuradas. Ao longo deste documento são, portanto, utilizados termos alusivos a esta área da estatística, como “curva de sobrevivência” ou “função de sobrevivência”, que nada têm que ver com a sobrevivência dos doentes.

Neste capítulo começa-se por apresentar conceitos fundamentais de análise de sobrevivência (secção 4.1) e descrever as técnicas adoptadas para análise exploratória dos dados (secção 4.2), ao que se segue uma secção sobre o modelo de tempo de vida acelerado, tendo sido esta a abordagem de modelação adoptada (secção 4.3), e outra sobre o processo de selecção (secção 4.4). Segue-se uma secção sobre métodos de diagnóstico do ajustamento dos modelos, que inclui a avaliação da qualidade do ajustamento, dos pressupostos dos modelos e da colineariedade das covariáveis (secção 4.5). A secção seguinte diz respeito aos métodos adoptados para avaliar e validar a capacidade preditiva dos modelos de prognóstico (secção 4.6). Na secção 4.7, é abordada a criação de índices e grupos de pronóstico e, por fim, na secção 4.8, identifica-se o *software* adoptado na implementação das metodologias descritas nas secções anteriores.

### 4.1 CONCEITOS FUNDAMENTAIS DE ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA

Apesar da definição exaustiva de conceitos da análise de sobrevivência não ser objectivo desta secção, já que estes se encontram largamente explanados em várias obras (Collett 2003; Klein e Moeschberger 2003; Lawless 2003; Tableman e Kim 2003; Kleinbaum e Klein 2005), apresenta-se abaixo a definição de conceitos fundamentais, nomeadamente de função de sobrevivência (4.1), função de risco (4.2) e função de risco cumulativa (4.3). A função de sobrevivência,  $S(t)$ , é definida como a probabilidade do tempo de sobrevivência ser superior a  $t$  e é utilizada para representar a probabilidade de o evento de interesse ocorrer após o instante  $t$  (Collett 2003). A função de risco, que representa o risco de ocorrência do evento de

interesse no tempo  $t$ , e, em particular, a função de risco cumulativa relacionam-se com a função de sobrevivência de acordo com a equação (4.4).

$$S(t) = P(T > t) = 1 - F(t) \quad (4.1)$$

$$h(t) = \lim_{\delta t \rightarrow 0} \left\{ \frac{P(t \leq T < \delta t | T \geq t)}{\delta t} \right\} \quad (4.2)$$

$$H(t) = \int_0^t h(u) du \quad (4.3)$$

$$H(t) = -\log S(t) \quad (4.4)$$

em que  $F$  é a função de distribuição de  $T$ .

Uma característica importante da análise de sobrevivência é a presença de censura. Diz-se existir censura quando não é possível observar o evento de interesse durante o período de tempo em que o indivíduo é seguido no estudo. Se o evento de interesse ocorre após o fim do estudo, diz-se que ocorre censura à direita. Um exemplo hipotético no âmbito do ProSPIC será um doente controlar a sua dor oncológica após o fim deste estudo. Já a censura à esquerda, menos frequente que a censura à direita, diz respeito a situações em que o evento de interesse ocorre antes do início do estudo, como por exemplo um doente controlar a dor antes do início do ProSPIC. Por fim, refere-se a censura intervalar, que ocorre quando o instante exacto de ocorrência do evento não é conhecido, conhecendo-se apenas um intervalo de tempo dentro do qual este evento ocorreu (Collett 2003). Nos dados analisados, ocorre apenas censura à direita. Neste trabalho, assumiu-se que o verdadeiro tempo de sobrevivência de um indivíduo é independente do mecanismo que leva à ocorrência de censura, ou seja, que a censura é não informativa.

## 4.2 INFERÊNCIA NÃO PARAMÉTRICA

O estimador não paramétrico da curva de sobrevivência denominado estimador Kaplan-Meier (KM) ou estimador do limite de produtos foi utilizado para obter estimativas da função de sobrevivência do tempo até controlar a dor mas também como auxiliar na avaliação dos modelos desenvolvidos, e é definido por:

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_i \leq t} \left( \frac{n_i - d_i}{n_i} \right) = \prod_{i=1}^k \left( \frac{n_i - d_i}{n_i} \right) \quad (4.2.1)$$

em que  $n_i$  é o número de indivíduos em risco antes do tempo  $t_i$ , ou seja, que não atingiram o evento de interesse e não censurados imediatamente antes do tempo  $t_i$  e  $d_i$  é o número de eventos no tempo  $t_i$ . O índice  $k$  varia entre 1 e  $r$  diferentes tempos de ocorrência do evento.

A hipótese de igualdade de curvas de sobrevivência entre grupos foi testada através da modificação de Peto e Peto do teste de Gehan-Wilcoxon. Este teste foi adoptado em detrimento do teste de log-rank, mais vulgarmente utilizado, de forma a evitar o pressuposto de proporcionalidade dos riscos.

A modificação de Peto e Peto do teste de Gehan-Wilcoxon, tal como os testes de Gehan-Wilcoxon, Tarone-Ware ou Flamington-Harrington, são variações do teste de log-rank e as estatísticas de teste correspondentes podem ser obtidas a partir da equação (4.2.2) aplicando diferentes pesos,  $w(t_i)$ , ao  $i$  – ésimo tempo de sobrevivência, como se apresenta na Tabela 4.2.1 (Klein e Moeschberger 2003; Kleinbaum e Klein 2005).

$$\frac{\{\sum_i w(t_i)(d_{ij} - e_{ij})\}^2}{var\{\sum_j w(t_i)(d_{ij} - e_{ij})\}} \quad (4.2.2)$$

em que  $e_{ij}$  é o número esperado de eventos ocorridos no grupo  $j$  no tempo  $t_i$ , correspondendo à proporção de indivíduos em risco do grupo  $j$  no tempo  $t_i$  relativamente ao número total de indivíduos em risco no tempo  $t_i$  multiplicada pelo número total de eventos no tempo  $t_i$ .

**Tabela 4.2.1 Pesos a aplicar para obter as estatísticas de vários testes de hipóteses da igualdade de duas curvas de sobrevivência.**

Estatística de teste	$w(t_i)$
Log-rank	1
Gehan-Wilcoxon	$n_i$
Tarone-Ware	$\sqrt{n_i}$
Peto e Peto	$\hat{S}(t_i)$
Flamington-Harrington	$\hat{S}(t_i - 1)^p [1 - \hat{S}(t_i - 1)^q]$

em que  $\tilde{S}$  é um estimador da função de sobrevivência semelhante ao estimador de KM,  $\tilde{S}(t_i) = 1 - \frac{d_i}{n_i + 1}$ ,  $\hat{S}$  é o estimador de Kaplan-Meier da função de sobrevivência e  $p$  e  $q$  são pesos definidos pelo utilizador (adaptado de Kleinbaum e Klein (2005)).

A modificação de Peto e Peto do teste de Gehan-Wilcoxon foi primeiramente descrita pelos dois autores numa publicação de 1972 (Peto e Peto 1972).

### 4.3 MODELO DE TEMPO DE VIDA ACELERADO

Do ponto de vista da modelação paramétrica, o tempo até controlar a dor foi estimado através do modelo de tempo de vida acelerado (AFT, *Accelerated Failure Time*). Este modelo assume que os preditores actuam multiplicativamente no tempo até evento ou aditivamente no logaritmo do tempo até evento. O efeito de um preditor é, portanto, acelerar ou travar o tempo até à ocorrência do evento de interesse (Harrell 2001).

O modelo AFT é vulgarmente usado em duas parametrizações distintas, na forma log-linear (4.3.1) e na forma da função de sobrevivência (4.3.2). Tomando  $T_i$  como uma variável aleatória associada ao tempo até controlar a dor do doente  $i$ , o modelo é apresentado nas duas equações que se seguem:

$$\log T_i = \mu + \alpha_1 x_{1i} + \alpha_2 x_{2i} + \dots + \alpha_p x_{pi} + \sigma \varepsilon_i \quad (4.3.1)$$

$$S_i(t) = S_{\varepsilon_i} \left( \frac{\log t - \mu - \alpha_1 x_{1i} - \alpha_2 x_{2i} - \dots - \alpha_p x_{pi}}{\sigma} \right) \quad (4.3.2)$$

em que  $\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_p$  são parâmetros desconhecidos associados às  $p$  variáveis explicativas  $X_1, X_2, \dots, X_p$  e  $\mu$  e  $\sigma$  são outros dois parâmetros do modelo, também desconhecidos, designados por *intercept* ou ordenada na origem e parâmetro de escala, respectivamente. A quantidade  $\varepsilon_i$  é uma variável aleatória usada para modelar o desvio dos valores de  $\log T_i$  da parte linear do modelo e assume-se que tem uma determinada probabilidade de distribuição (Harrell 2001; Collett 2003).  $S_{\varepsilon_i}(\varepsilon)$  é a função de sobrevivência da variável aleatória  $\varepsilon_i$  e determina  $S_i(t)$ , a função de sobrevivência do doente  $i$ .

Distribuições particulares para  $T_i$  são consequência de pressupostos acerca de distribuição de  $\varepsilon_i$ . Neste trabalho, foram consideradas para  $\varepsilon_i$ , as distribuições Gumbel, logística e normal (Tabela 4.3.1), permitindo a obtenção de modelos AFT Weibull (4.3.3), log-logísticos (4.3.4) e log-normais (4.3.5), respectivamente (Harrell 2001; Collett 2003).



Tabela 4.3.1 Distribuições consideradas para  $\varepsilon_i$  e distribuições para  $T_i$  correspondentes.

Distribuição de $\varepsilon_i$	$S_{\varepsilon_i}(\varepsilon)$	Distribuição de $T_i$
Gumbel	$\exp[-\exp(\varepsilon)]$	Weibull
logística	$[1 + \exp(\varepsilon)]^{-1}$	Log-logística
normal	$1 - \Phi(\varepsilon)$	Log-normal

$$S_i(t) = \exp\{-\exp(\beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_p x_{pi}) \lambda t^\gamma\} \quad (4.3.3)$$

$$S_i(t) = [1 + \exp(\beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} + \dots + \beta_p x_{pi}) \lambda t^\gamma]^{-1} \quad (4.3.4)$$

$$S_i(t) = 1 - \Phi\left(\frac{\log t - \mu - \alpha_1 x_{1i} - \alpha_2 x_{2i} - \dots - \alpha_p x_{pi}}{\sigma}\right) \quad (4.3.5)$$

em que  $\lambda = \exp(-\mu/\sigma)$ ,  $\gamma = 1/\sigma$  e  $\beta_j = -\alpha_j/\sigma$ .

#### 4.4 SELECÇÃO DE MODELOS

Foram desenvolvidos 6 modelos, correspondendo à combinação de 3 distribuições para o tempo até controlar a dor e de duas regras de decisão na selecção das variáveis a reter nos modelos. Tal como foi já referido acima, as distribuições consideradas para o modelo de tempo de vida acelerado foram a Weibull, log-logística e log-normal.

Numa fase inicial, foram desenvolvidos modelos simples, de cada uma das distribuições, para as variáveis disponíveis na base de dados do ProSPIC e foram consideradas para as fases subsequentes do processo de modelação as variáveis cujo valor-p para o teste de Wald foi igual ou inferior a 0,2 (Collett 2003). A selecção das variáveis foi realizada por retroeliminação (*backward*) com base em testes de razão de verosimilhança sucessivos. Neste teste, dois modelos encaixados, um *modelo 1* e um *modelo 2*, com  $p$  e  $p + q$  parâmetros, respectivamente, são comparados através da estatística do teste da razão de verosimilhanças, apresentada na equação (4.4.1), em que  $\hat{L}$  é a maximização da função de verosimilhança. Sob a hipótese nula de que os coeficientes associados aos  $q$  parâmetros adicionais aos do *modelo 1* são iguais a zero, esta estatística segue assintoticamente uma distribuição  $\chi_q^2$  (Collett 2003). Consideraram-se, assim, como modelos iniciais para cada distribuição, os modelos contendo

todas as covariáveis. Foram retiradas todas as covariáveis, uma de cada vez, e testada a hipótese nula de que o coeficiente de cada variável é igual a zero. Sempre que, em pelo menos um dos testes, foi obtido um valor-p acima de determinado nível de significância, foi excluída permanentemente a variável com valor-p máximo. Este procedimento foi repetido até à obtenção de valores-p 0,1 e 0,05. Ou seja, para cada uma das três distribuições foram obtidos dois modelos, considerando os níveis de significância 0,1 e 0,05, totalizando 6 modelos.

$$LR = -2 \log\{\hat{L}(\text{modelo 1})/\hat{L}(\text{modelo 2})\} \quad (4.4.1)$$

A adopção dos dois níveis de significância, que correspondem a duas regras de decisão alternativas, foi implementada de forma a obter alguma variabilidade no que respeita ao binómio sobreajustamento/optimismo e capacidade preditiva, já que um modelo com mais covariáveis corre o risco de se sobreajustar aos dados subjacentes e um modelo a que faltam covariáveis importantes tenderá a ter uma capacidade preditiva baixa.

Independentemente da sua significância estatística, as covariáveis *Sexo*, *Idade*, *Histologia* e *Número de metástases* foram mantidas nos modelos múltiplos.

Depois de avaliado o ajustamento, através da análise dos resíduos e da capacidade preditiva dos modelos, e depois de uma validação interna, procedeu-se à selecção de um dos modelos como índice de prognóstico.

## 4.5 DIAGNÓSTICO

No que respeita ao diagnóstico da adequabilidade dos modelos, considerou-se a análise dos resíduos para avaliação da qualidade do ajustamento dos modelos (secção 4.5.1), a avaliação dos pressupostos dos modelos de regressão (secção 4.5.2) e a verificação da existência de colineariedade entre as covariáveis (secção 4.5.3).

### 4.5.1 Qualidade do ajustamento

A análise da qualidade do ajustamento baseou-se na análise dos resíduos, nomeadamente dos resíduos de Cox-Snell (avaliação global do ajustamento do modelo), dos resíduos *deviance* (identificação de valores extremos) e dos dfbetas (identificação de observações influentes).

#### 4.5.1.1 Resíduos padronizados

Os resíduos padronizados podem ser utilizados, como os resíduos Cox-Snell, na avaliação global do ajustamento dos modelos (Collett 2003) e são definidos da seguinte forma:

$$r_i = \frac{\log t_i - \hat{\mu} - \hat{\alpha}_1 x_{1i} - \hat{\alpha}_2 x_{2i} - \dots - \hat{\alpha}_p x_{pi}}{\hat{\sigma}} \quad (4.5.1)$$

em que  $t_i$  é o tempo de sobrevivência observado para o indivíduo  $i$ , e  $\hat{\mu}$ ,  $\hat{\sigma}$  e  $\hat{\alpha}_j$ ,  $j = 1, 2, \dots, p$  são os parâmetros estimados no modelo de tempo de vida acelerado ajustado. Espera-se que estes resíduos provenham da distribuição de  $\varepsilon_i$  do modelo de tempo de vida acelerado se o modelo for correcto (Collett 2003; Klein e Moeschberger 2003).

#### 4.5.1.2 Resíduos de Cox-Snell

Os resíduos de Cox-Snell correspondem aos valores estimados da função de risco cumulativa para a observação  $i$ , no tempo  $t_i$  correspondente. No caso dos modelos paramétricos, a função de sobrevivência e a função de risco são funções que dependem da distribuição assumida para os tempos de sobrevivência. A função de sobrevivência estimada para o indivíduo  $i$ , com base no modelo de tempo de vida acelerado, é dada por:

$$\hat{S}_i(t_i) = S_{\varepsilon_i} \left( \frac{\log t_i - \hat{\mu} - \hat{\alpha}_1 x_{1i} - \hat{\alpha}_2 x_{2i} - \dots - \hat{\alpha}_p x_{pi}}{\hat{\sigma}} \right) \quad (4.5.2)$$

em que  $S_{\varepsilon_i}$  é a função de sobrevivência de  $\varepsilon_i$  no modelo de tempo de vida acelerado,  $\hat{\alpha}_j$  é o coeficiente estimado para  $x_{ij}$ ,  $j = 1, 2, \dots, p$  e  $\hat{\mu}$  e  $\hat{\sigma}$  são os valores estimados de  $\mu$  e  $\sigma$ .

Os resíduos de Cox-Snell para um modelo paramétrico são definidos por:

$$r_{Ci} = \hat{H}_i(t_i) = -\log \hat{S}_i(t_i) \quad (4.5.3)$$

em que  $\hat{H}_i(t_i)$  é a função de risco cumulativa estimada e  $\hat{S}_i(t_i)$  é a estimativa da função de sobrevivência da equação (4.5.2), no tempo  $t_i$ .

Tal como demonstrado por Collet (2003), se  $T$  é a variável aleatória associada ao tempo de sobrevivência de um indivíduo e  $S(t)$  é a função de sobrevivência correspondente, então a variável  $Y = -\log S(t)$  tem distribuição exponencial com média igual a 1, independentemente da forma de  $S(t)$ . Consequentemente, os resíduos de Cox-Snell têm distribuição exponencial unitária quando o modelo correcto é ajustado aos dados. Desta forma, ou seja, se o modelo ajustado aos dados observados é satisfatório, então a estimativa da função de sobrevivência baseada no modelo para o indivíduo  $i$  no tempo  $t_i$  estará próxima do verdadeiro valor  $S_i(t_i)$  e os valores  $\hat{S}_i(t_i)$  terão propriedades semelhantes aos valores  $S_i(t_i)$ . Consequentemente, os logaritmos negativos das estimativas  $-\log \hat{S}_i(t_i)$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$ , comportar-se-ão como  $n$  observações provenientes de uma distribuição exponencial unitária (Collett 2003; Lee e Wang 2003).

Os resíduos de Cox-Snell (4.5.3) estão relacionados com os resíduos padronizados (4.5.1), uma vez que através da equação (4.5.2) é possível constatar que  $r_{Ci} = -\log S_{\varepsilon_i}(r_i)$ . Desta forma, averiguar se os resíduos padronizados têm uma distribuição em particular é equivalente a averiguar se os resíduos de Cox-Snell correspondentes têm uma distribuição exponencial unitária (Collett 2003).

Na Tabela 4.5.1 apresenta-se a forma dos resíduos de Cox-Snell para as distribuições Weibull, log-logística e log-normal.

**Tabela 4.5.1. Resíduos de Cox-Snell ( $r_{Ci}$ ) e resíduos score ( $r_{Si}$ ) para as distribuições Weibull, log-logística e log-normal.**

Distribuição de $T_i$	$r_{Ci}$	$r_{Si}$
Weibull	$\exp(r_{Si})$	$\sigma^{-1}x_{ij}(e^{r_{Si}} - \delta_i)$
Log-logística	$\log\{1 + \exp(r_{Si})\}$	$\sigma^{-1}x_{ij} \left\{ \frac{\exp(r_{Si}) - \delta_i}{1 + \exp(r_{Si})} \right\}$
Log-normal	$-\log\{1 - \Phi(r_{Si})\}$	$\sigma^{-1}x_{ij} \left\{ \frac{(1 - \delta_i)f_{\varepsilon_i}(r_{Si})}{1 - \Phi(r_{Si})} + \delta_i r_{Si} \right\}$

#### 4.5.1.3 Resíduos martingala e resíduos deviance

Os resíduos martingala podem ser interpretados como a diferença entre o número observado e esperado de eventos no intervalo  $(0, t_i)$  para o indivíduo  $i$ . Desta forma, estes resíduos destacam indivíduos que, com base no modelo ajustado, sofreram evento demasiado cedo ou demasiado tarde, ou seja, que correspondem a observações mal ajustadas pelo modelo. Resíduos muito negativos correspondem a indivíduos com tempos de sobrevivência longos mas cujos valores das covariáveis indicam que deveriam ter tido um tempo de sobrevivência mais curto. Por outro lado, resíduos próximos da unidade (limite superior do suporte dos resíduos martingala) serão obtidos quando um doente sobreviveu menos do que o esperado (Collett 2003).

Os resíduos martingala são definidos da seguinte forma:

$$r_{Mi} = \delta_i - r_{Ci} \quad (4.5.4)$$

em que  $\delta_i$  é a indicatriz de censura da observação  $i$ , que toma o valor 1 se a observação é um evento e o valor 0 se é uma censura e  $r_{Ci}$  é o resíduo de Cox-Snell.

Os resíduos martingala tomam valores entre menos infinito e 1, em que os resíduos censurados, em que  $\delta_i = 0$ , tomam valores negativos (Collett 2003). Estes resíduos somam 1, mas não se distribuem simetricamente em torno de zero, nem mesmo quando o modelo ajustado é correcto, o que dificulta a sua interpretação. Os resíduos *deviance* são uma tentativa de tornar os resíduos martingala distribuídos simetricamente em torno de zero quando o modelo ajustado é correcto (Collett 2003), o que se verifica quando a censura é inferior a cerca de 25% (Therneau *et al.* 1990).

Os resíduos *deviance* são definidos da seguinte forma:

$$r_{Di} = \text{sgn}(r_{Mi}) [-2\{\delta_i \log(\delta_i - r_{Mi})\}]^{\frac{1}{2}} \quad (4.5.5)$$

No âmbito dos modelos paramétricos, estes resíduos são utilizados para averiguar a ocorrência de valores extremos (*outliers*) (Klein e Moeschberger 2003).

A definição adoptada para os resíduos *deviance* corresponde à definição de Klein e Moeschberger, de Tableman e Kim e de Collett, por exemplo, que atribui um sinal negativo aos

resíduos *deviance* correspondentes a tempos censurados, sendo que o *software* R faz o oposto (Collett 2003; Klein e Moeschberger 2003; Tableman e Kim 2003).

#### 4.5.1.4 Resíduos *score*, *dfbeta* e *dfbetas*

Os resíduos *score* são o equivalente aos resíduos de Schoenfeld definidos para o modelo de Cox (Collett 2003). São os componentes das derivadas da função de log-verosimilhança em função dos parâmetros desconhecidos,  $\mu$ ,  $\sigma$  e  $\alpha_j$ , e avaliadas nas estimativas de máxima verosimilhança desses parâmetros. Desta forma, são definidos resíduos *score* para os parâmetros  $\mu$ ,  $\sigma$  e para cada coeficiente dos preditores,  $\alpha_j$ . Na Tabela 4.5.1 são apresentados os resíduos *score* para os parâmetros  $\alpha_j$ , que são os mais utilizados no diagnóstico dos modelos (Collett 2003).

Neste trabalho, estes resíduos foram utilizados indirectamente através do cálculo dos *dfbeta* e *dfbetas*, medidas que avaliam a influência de cada observação na estimação dos parâmetros do modelo, permitindo verificar se observações particulares exercem uma influência excessiva nas inferências realizadas com o ajustamento de um modelo aos dados.

A medida de diagnóstico *dfbeta* para uma observação é a diferença na estimativa do parâmetro devido à omissão dessa observação. É, portanto, uma medida utilizada para avaliar o efeito de uma observação individual na estimativa de cada parâmetro do modelo ajustado (Tableman e Kim 2003). Dado que do ponto de vista computacional seria muito exigente ajustar  $n + 1$  modelos para obter estas diferenças, é utilizada uma aproximação para obter estes valores. Considerando o vector de  $p + 2$  parâmetros denominado  $\theta$ , tal que  $\theta' = (\mu, \alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_p, \sigma)$ , uma aproximação à variação na estimativa de  $\theta_j$  quando a observação  $i$  é omitida ( $\Delta_i \theta_j$ ) é o componente  $j$  do vector  $(p + 2) \times 1$ ,  $V(\hat{\theta})r_{Si}$ , em que  $V(\hat{\theta})$  é a matriz de variância-covariância estimada dos parâmetros que constituem  $\theta$  e  $r_{Si}$  é o vector  $(p + 2) \times 1$  dos valores da primeira derivada parcial da log-verosimilhança para a observação  $i$  relativamente aos  $p + 2$  parâmetros em  $\theta$  avaliados em  $\hat{\theta}$ . O vector  $r_{Si}$  é, portanto, o vector de valores dos resíduos *score* para a observação  $i$ . As quantidades  $\Delta_i \theta_j$ , denominadas *dfbeta*, são os componentes 2 a  $p - 1$  do vector  $V(\hat{\theta})r_{Si}$  e podem ser padronizados se divididos pela estimativa do erro padrão do parâmetro correspondente, passando a designar-se *dfbetas* (Therneau *et al.* 1990; Harrell 2001; Collett 2003; Tableman e Kim 2003).

Nos gráficos contruídos com estas medidas optou-se por apresentar os valores padronizados, ou seja, os  $dfbetas$ .

#### 4.5.2 Pressupostos

Geralmente, os modelos de regressão assumem, pelo menos, três pressupostos base, nomeadamente linearidade, aditividade e distribuição (Harrell *et al.* 1996).

Tal como referido por Harrell, os pressupostos de um modelo AFT são:

- A verdadeira forma de  $\varepsilon_i$  é especificada correctamente (distribuição);
- Na ausência de termos não lineares, cada  $X_j$  afecta linearmente  $\log T$  (linearidade);
- Na ausência de interacções, cada  $X_j$  afecta linearmente  $\log T$  (aditividade).

Implícito a estes três pressupostos, está um quarto, que  $\sigma$  é uma constante independente de  $X$  (Harrell 2001).

O primeiro pressuposto mencionado, de que a verdadeira forma de  $\varepsilon_i$  é especificada correctamente, equivale na prática a verificar se modelos que assumem determinadas distribuições para  $\log T$  resultam num bom ajustamento aos dados. Este pressuposto foi avaliado de acordo com uma abordagem sugerida por Harrell e por Lawless (Harrell 2001; Lawless 2003). A estimativa de Kaplan-Meier da curva de sobrevivência foi alvo de transformações lineares que permitem averiguar a adequabilidade das três distribuições, Weibull, log-logística e log-normal (Tabela 4.5.2). Este procedimento foi ainda implementado estratificando a estimativa de Kaplan-Meier da função de sobrevivência por cada uma das covariáveis retidas nos modelos. Para este efeito, as características incluídas nos modelos como variáveis numéricas foram categorizadas. Paralelismo e linearidade indicam um bom ajustamento da distribuição aos dados (Harrell 2001). Avaliar este paralelismo corresponde a avaliar se  $\sigma$  é uma constante independente de  $X$ , o que é equivalente a verificar o pressuposto de proporcionalidade dos riscos ou das chances se tivesse sido essa a parametrização adoptada para os modelos Weibull e log-logístico, respectivamente (Collett 2003).

**Tabela 4.5.2 Transformações lineares da escala do tempo e de  $S(t)$  adoptadas para averiguar a adequabilidade das distribuições Weibull, log-logística e log-normal.**

Distribuição do tempo ( $T_i$ )	Escala do tempo	Escala da $S(t)$
Weibull		$\log(-\log S(t))$
Log-logística	$\log(t)$	$\log\left(\frac{S(t)}{1-S(t)}\right)$
Log-normal		$\phi^{-1}(1-S(t))$

Muitos modelos de regressão assumem que, para uma qualquer escala da variável resposta, cada uma das covariáveis se relaciona linearmente com esta. No caso dos modelos AFT, a escala é o logaritmo do tempo de sobrevivência ou, especificamente no âmbito deste trabalho, o logaritmo do tempo até controlar a dor. Os resíduos martingala podem ser utilizados para averiguar esta linearidade do preditor, sendo também úteis, na ausência de linearidade, para perceber qual a transformação mais adequada (Collett 2003; Klein e Moeschberger 2003). De facto, quando não se verifica a linearidade, é habitual transformarem-se as covariáveis com a função logaritmo ou funções polinomiais, ou ainda usar funções de suavização, como por exemplo os *splines* (Harrell *et al.* 1996). O pressuposto de linearidade foi, assim, avaliado através dos resíduos martingala. Obtiveram-se resíduos martingala dos modelos nulos e foram construídas representações gráficas destes resíduos contra as covariáveis de interesse. Foi demonstrado por Therneau *et al.* (1990) que este gráfico sugere a forma funcional adequada das covariáveis (Therneau *et al.* 1990; Collett 2003), tendo sido usado com este intuito.

Por fim, foi ainda testado o pressuposto da aditividade dos efeitos dos preditores, ou seja, a inexistência de interações entre as covariáveis retidas nos modelos. Este pressuposto foi avaliado testando a significância de termos de interação pre-especificados através do teste de razão de verosimilhanças, cuja estatística é apresentada na equação (4.4.1) (Harrell *et al.* 1996; Harrell 2001; Steyerberg 2009).

### 4.5.3 Colinearidade

Quando pelo menos um dos preditores pode ser predito pelos restantes, as estimativas dos erros padrão dos coeficientes da regressão podem ser inflacionados, retirando poder aos testes correspondentes. Por outro lado, a colinearidade torna difícil a estimativa e a



interpretação de parâmetros, uma vez que os dados têm pouca informação acerca do efeito de alterar uma variável mantendo constante outra variável com que essa esteja altamente correlacionada (Harrell 2001).

Uma forma de testar a colinearidade é através do *VIF* (*Variance Inflation Factor*). O  $VIF_i$  é definido como  $1/(1 - R_i^2)$ , em que  $R_i^2$  é o coeficiente de correlação múltipla ao quadrado entre a coluna  $i$  e as restantes colunas na matriz de delineamento. Para modelos ajustados com estimativas de máxima verosimilhança, a matriz tem a escala da correlação e o *VIF* é a diagonal do inverso desta matriz de correlações (Harrell 2001). Considerou-se como correlação preocupante valores de *VIF* iguais ou superiores a 10 (Vittinghoff 2005).

Uma análise classificatória hierárquica, utilizando o  $D$  de Hoeffding como medida de similaridade e o método de agrupamento por ligação completa (*complete linkage*), foi também adoptada como ferramenta para detectar colinearidade entre covariáveis. Esta medida de similaridade foi adoptada em detrimento de outras, como as medidas de Pearson ou Spearman, dado que, ao contrário das últimas, detecta correlações não monotónicas (Harrell 2001). Neste contexto, Harrell considera que a medida de similaridade  $D$  de Hoeffding é mais robusta, uma vez que para duas variáveis  $X$  e  $Y$  é uma medida de concordância entre  $F(x, y)$  e  $G(x)H(y)$ , em que  $G$  e  $H$  são as funções de distribuição marginais e  $F$  é a função de distribuição conjunta. A medida  $D$  de Hoeffding detecta, portanto, vários tipos de dependência entre duas variáveis (Harrell 2001).

## 4.6 CAPACIDADE PREDITIVA E VALIDAÇÃO

Uma vez desenvolvido um modelo de prognóstico, é necessário quantificar quão boas são as predições desse modelo. Numa primeira fase, esta avaliação pode ser realizada considerando os dados utilizados para ajustar o modelo. No entanto, de forma a perceber como será a *performance* do modelo em novos doentes, é necessária uma avaliação da capacidade preditiva do modelo em novas amostras, ou seja, é necessário validar o modelo.

#### 4.6.1 Capacidade preditiva: discriminação e calibração

Harrell e colaboradores (1996) identificam três objectivos distintos para a utilização de medidas de avaliação da capacidade preditiva, nomeadamente:

- Quantificar a utilidade de um preditor/modelo a utilizar para predição futura ou para seleccionar indivíduos em elevado risco de uma doença ou outro desfecho clínico;
- Verificar o sobreajustamento ou mau ajustamento de determinado modelo;
- Ordenar métodos ou modelos competitivos.

Neste trabalho, pretende-se tirar proveito dos três objectivos, nomeadamente verificar se algum dos modelos desenvolvidos tem capacidade preditiva que permita a sua utilização posterior e assim discriminar doentes com maior dificuldade em controlar a dor e doentes com menor dificuldade, quantificar o sobreajustamento dos modelos e ainda compará-los no que respeita à sua capacidade preditiva, seleccionando aquele que apresentar melhor *performance*.

A avaliação da capacidade preditiva de um modelo pode ser decomposta na avaliação da calibração e da discriminação (Harrell *et al.* 1996; Steyerberg 2009). A calibração refere-se à quantidade de viés, isto é, à concordância entre desfechos observados e preditos pelo modelo. Por exemplo, o tempo estimado até controlar a dor de um doente oncológico não deverá diferir muito do tempo observado. Já a discriminação mede a capacidade de um modelo distinguir doentes com diferentes respostas. Um modelo deve, nomeadamente, conseguir distinguir doentes com tempos longos e tempos curtos até estabilizar a dor (Harrell *et al.* 1996; Steyerberg 2009). Se um modelo preditivo tem uma fraca discriminação, não há ajustamento ou calibração que melhore o modelo. Pelo contrário, se a discriminação é boa, o preditor pode ser calibrado sem interferir com a discriminação. Neste contexto, calibrar predições significa modificá-las sem alterar a sua ordenação, de forma a ficarem perfeitamente calibradas relativamente aos dados observados (Harrell *et al.* 1996).

Foram calculadas medidas de avaliação global da capacidade preditiva, de discriminação e de calibração dos modelos. Como medidas de avaliação global, que incluem tanto aspectos da discriminação como da calibração, foi calculado o  $R^2$  de Nagelkerke, o score de Brier e o  $V$  de Schemper e Henderson. Para avaliar a discriminação, foi calculado o índice  $C$  de Harrell, o  $D$  de Royston e Sauerberi e foram construídas representações gráficas que permitam a sua

avaliação através da inspecção visual. Por fim, a calibração foi inspeccionada graficamente, tendo ainda sido estimado o factor de contracção (*shrinkage*).

#### 4.6.1.1 Avaliação global da capacidade preditiva

O  $R^2$  de Nagelkerke pertence a uma classe de medidas comumente utilizada e que expressa a quantidade de variabilidade nos desfechos que é explicada pelos preditores do modelo (Steyerberg 2009). Têm sido definidas várias medidas  $R^2$  (Korn e Simon 1990; Schemper e Stare 1996; Harrell 2001), sendo uma vantagem do  $R^2$  de Nagelkerke (Nagelkerke 1991), definido pela equação (4.6.1), variar entre 0 e 1.

$$R_N^2 = \frac{R_{LN}^2}{R_{max}^2} \quad (4.6.1)$$

em que  $R_{LN}^2 = 1 - e^{\frac{-LR}{n}}$  e  $R_{max}^2 = 1 - e^{\frac{-L^{nulo}}{n}}$  e  $LR$  corresponde à estatística do teste de razão de verosimilhanças apresentada na equação (4.4.1), e  $L^{nulo}$  corresponde a menos duas vezes a log-verosimilhança do modelo nulo (sem covariáveis).

Schemper e Stare reviram e avaliaram medidas de variabilidade explicada sugeridas para o modelo de Cox até 1996, tendo predefinido seis critérios que reconheceram como propriedades essenciais ou úteis de uma medida de variação explicada (Schemper e Stare 1996). O  $V_2$  de Schemper (Schemper 1990) cumpriu todos os critérios, com excepção da consistência sob diferentes graus de censura aleatória (Schemper 1990; Schemper e Stare 1996). Em 2000, Schemper e Henderson propuseram uma modificação ao  $V_2$ , que denominaram  $V$ , e que veio colmatar esta limitação (Schemper e Henderson 2000).

Tanto o  $R^2$  como o  $V$  são medidas da variabilidade explicada, em que se mede a proporção de ganhos na capacidade preditiva na presença de covariáveis relativamente a um modelo nulo. A variabilidade explicada mede os ganhos relativos na capacidade preditiva quando a predição baseada em covariáveis substitui a predição não condicional (Schemper 2003). Neste contexto, a medida  $V$  foi definida genericamente como o quociente entre a diferença entre a capacidade preditiva na ausência e presença de covariáveis (capacidade preditiva marginal e condicional, respectivamente) e a capacidade preditiva condicional (4.6.2), de forma a quantificar os ganhos com na capacidade preditiva atribuíveis às covariáveis (Schemper e Henderson 2000).

$$V(\tau) = \frac{D(\tau) - D_X(\tau)}{D(\tau)} \quad (4.6.2)$$

Seja  $S(t)$  a função de sobrevivência marginal da variável  $T$  e seja  $S(t|X)$  a função de sobrevivência condicional correspondente dadas as covariáveis  $X$ , tal que  $S(t) = E_x\{S(t|X)\}$ . Sejam  $f(t)$  e  $f(t|X)$  as densidades correspondentes a  $S(t)$  e a  $S(t|X)$ , respectivamente. Considere-se o verdadeiro estatuto de sobrevivência de um indivíduo seleccionado aleatoriamente no momento  $t$ , isto é, uma variável binária com variâncias marginal e condicional  $S(t)\{1 - S(t)\}$  e  $S(t|X)\{1 - S(t|X)\}$ , respectivamente, e com medidas do desvio absoluto médio  $2S(t)\{1 - S(t)\}$  e  $2S(t|X)\{1 - S(t|X)\}$ , respectivamente. Para um determinado tempo, uma comparação dos termos atrás apresentados indicaria a quantidade de incerteza explicada pelas covariáveis. No entanto, geralmente o interesse está em todo o tempo de seguimento  $(0, \tau)$ , pelo que se pretende uma média para o intervalo  $(0, \tau)$  com base em alguma ponderação. Uma vez que as regiões de maior densidade são as de maior interesse, as medidas sugeridas pelos autores são as apresentadas nas equações (4.6.3) e (4.6.4).

$$D(\tau) = \frac{2 \int_0^\tau S(t)\{1 - S(t)\}f(t)dt}{\int_0^\tau f(t) dt} \quad (4.6.3)$$

$$D_X(\tau) = \frac{2 \int_0^\tau E_x[S(t|X)\{1 - S(t|X)\}]f(t)dt}{\int_0^\tau f(t) dt} \quad (4.6.4)$$

Os autores mantiveram o factor 2 para que a interpretação destas medidas fosse a distância absoluta média entre o verdadeiro estatuto de sobrevivência e a probabilidade de sobrevivência, em vez da média das variâncias (Schemper e Henderson 2000).

Num trabalho subsequente, os resultados apresentados por estes autores para o modelo de Cox foram generalizados para modelos paramétricos e implementados no *software* estatístico R (Lusa *et al.* 2007), que pode ser obtido facilmente (Lusa 2007).

O score de Brier foi implementado como definido por Graf e colaboradores (Graf *et al.* 1999). Esta medida mede a discrepância entre valores preditos e observados em determinados tempos  $t^*$ . De facto, o score de Brier para um tempo de sobrevivência  $T$  que depende de covariáveis  $X$  é definido como a diferença média quadrática entre o estatuto de sobrevivência observado num determinado tempo  $t^*$  e a probabilidade esperada de sobrevivência para lá desse tempo de acordo com as predições do modelo, como se apresenta na equação (4.6.5).

A generalização do score de Brier para dados censurados é apresentada na equação (4.6.6). Considera-se que para cada indivíduo é observado  $\tilde{T}_i = \min(T_i, C_i)$  e  $\delta_i = I(T_i \leq C_i)$ , em que  $T_i$  representa o tempo até ao evento de interesse e  $C_i$  representa o tempo de seguimento.  $C$  distribui-se de acordo com  $G(t) = P(C > t)$ . Para um determinado tempo  $t^*$ , as contribuições para o score de Brier podem ser divididas em 3 categorias:

1.  $\tilde{T}_i \leq t^*$  e  $\delta_i = 1$
2.  $\tilde{T}_i > t^*$  ( $\delta_i = 1$  ou  $\delta_i = 0$ )
3.  $\tilde{T}_i \leq t^*$  e  $\delta_i = 0$

Para as observações não censuradas da categoria 1, o evento ocorreu antes do tempo  $t^*$  e o estatuto do evento em  $t^*$  é  $I(T_i > C_i) = 0$ , pelo que a contribuição para o score de Brier é  $(0 - \hat{S}(t^*|X_i))^2$ . Na categoria 2, a contribuição é  $(1 - \hat{S}(t^*|X_i))^2$ , dado que os indivíduos ainda não sofreram evento no tempo  $t^*$  e  $I(T_i > C_i) = 1$ . Para as observações censuradas da categoria 3, a censura ocorreu antes do tempo  $t^*$ , pelo que o resultado de  $I(T_i > C_i)$  é desconhecido, assim como a sua contribuição para o score de Brier. De forma a contornar esta perda de informação devido à censura, as contribuições individuais para o score de Brier são ponderadas: as observações da categoria 1 são ponderadas por  $1/\hat{G}(\tilde{T})$ , as da categoria 2 por  $1/\hat{G}(t^*)$  e as da categoria 3 por zero.

$$BS(t^*) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left( I(T_i > t^*) - \hat{S}(t^*|X_i) \right)^2 \quad (4.6.5)$$

$$BS^C(t^*) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left\{ \left( 0 - \hat{S}(t^*|X_i) \right)^2 I(\tilde{T}_i > t^*, \delta_i = 1) \left( 1/\hat{G}(\tilde{T}) \right) + \left( 1 - \hat{S}(t^*|X_i) \right)^2 I(\tilde{T}_i > t^*) \left( 1/\hat{G}(t^*) \right) \right\} \quad (4.6.6)$$

em que  $I(T > t^*)$  e  $I(\tilde{T} > t^*) \in \{0,1\}$  são o estatuto observado do evento,  $\hat{S}(t^*|X_i)$  é a probabilidade estimada de não ocorrência do evento e  $\hat{G}(t)$  corresponde à estimativa de Kaplan-Meier da distribuição de censura  $G$ .

#### 4.6.1.2 Discriminação

As medidas de discriminação quantificam quão bem um índice de prognóstico derivado de um modelo ajustado consegue discriminar entre desfechos observados (The Fibrogen Studies

Collaboration 2009). Neste trabalho, foram implementadas duas medidas, nomeadamente o índice  $C$  e a medida  $D$ , que constituem abordagens distintas: o  $D$  de Royston e Sauerbrei provém de um grupo de medidas que quantificam a dispersão do risco observado pelas probabilidades dos desfechos preditos, e é considerada uma medida de separação; o  $C$  de Harrell provém de um grupo de medidas de concordância (The Fibrogen Studies Collaboration 2009).

O índice  $C$  é uma generalização da área sob a curva ROC (*Receiver Operative Curve*) desenvolvida para o modelo logístico, diferindo desta no sentido em que inclui comparações entre tempos de sobrevivência e incorpora informação de observações censuradas (The Fibrogen Studies Collaboration 2009). Este índice é definido como sendo a proporção de todos os pares de indivíduos cujos tempos de sobrevivência podem ser ordenados tal que o indivíduo com o tempo de sobrevivência predito mais elevado é aquele que sobreviveu durante mais tempo (Harrell 2001). Ou seja, é a probabilidade de concordância entre a sobrevivência predita e observada. Sendo uma probabilidade, varia entre 0 e 1, com  $C = 0,5$  para predições aleatórias e  $C = 1$  para um modelo com discriminação perfeita (Harrell 2001).

Note-se que o tempo de sobrevivência de dois indivíduos não pode ser ordenado se os dois tempos são censurados ou se um dos indivíduos tem um tempo de vida observado e o tempo de censura do segundo é inferior ao tempo de sobrevivência do primeiro. Nestes casos, são definidas regras para ponderar estes “empates”. Ainda assim, Harrell (2001) admite que este índice é pouco afectado pela censura.

A medida  $D$ , proposta por Royston e Sauerbrei, quantifica a separação observada no risco para o intervalo de risco predito. Quanto mais distintas forem as curvas de sobrevivência para indivíduos com valores extremos e opostos do preditor linear, mais exacto o modelo é a detectar doentes com riscos distintos (The Fibrogen Studies Collaboration 2009). O  $D$  de Royston e Sauerbrei obtém-se ordenando o preditor linear, calculando os quantis dos valores esperados da estatística ordinal de uma distribuição normal padrão correspondente, dividindo-os por  $\kappa = \sqrt{8/\pi}$  e realizando um modelo de regressão auxiliar com estes valores. Este modelo de regressão auxiliar é semelhante ao modelo original e obtém-se substituindo o preditor linear do modelo original pelos valores assim obtidos. O coeficiente de regressão resultante é o  $D$  de Royston e Sauerbrei e a quantidade  $\frac{D^2}{\kappa^2}$  é uma estimativa da variância do preditor linear (Royston e Sauerbrei 2004; Royston 2006).

Royston e Sauerbrei demonstraram que a medida  $D$  tem boas propriedades, incluindo interpretabilidade, robustez a *outliers*, capacidade de acomodar censura e ausência de viés de estimação. Os mesmos autores referem ainda a sua utilidade na comparação de esquemas de classificação obtidos com métodos diferentes (Royston e Sauerbrei 2004; The Fibrogen Studies Collaboration 2009).

Esta medida foi desenvolvida para o modelo de Cox e, quando aplicada a este modelo, corresponde ao logaritmo da razão de riscos entre dois grupos de prognóstico com dimensão igual. Esta é assim tida como uma medida natural de separação entre duas distribuições de sobrevivência independentes sob o pressuposto de proporcionalidade dos riscos (Royston e Sauerbrei 2004). O valor 0 indica ausência de separação, com valores crescentes a indicar maior separação entre o verdadeiro risco de ocorrência do evento entre indivíduos com maior e menor risco predito (The Fibrogen Studies Collaboration 2009). A medida  $D$  foi posteriormente adaptada a modelos paramétricos, nomeadamente aos modelos de tempo de vida acelerado, tendo esta generalização sido implementada no *software* Stata (Royston 2006). Esta medida foi implementada em R, através da adaptação de código R (modelo de Cox) e Stata (modelos paramétricos) disponível (Anexo E3).

Por fim, recorreu-se a métodos gráficos para avaliar a discriminação dos modelos desenvolvidos. Foram ajustadas curvas de sobrevivência para determinados grupos de doentes (modelos AFT), assim como estimadas as curvas de Kaplan-Meier correspondentes. Os grupos foram formados com base nos valores do preditor linear dos modelos, através da sua ordenação e divisão em 3 grupos com a mesma dimensão (Collett 2003). Genericamente, foram obtidos  $k$  grupos, com  $k = 3$ , e, portanto,  $k$  vectores com valores de sobrevivência estimados de cada doente como apresentado na equação (4.6.7):

$$\vec{S}_j(t) = \frac{1}{n_i} \sum_{i=1}^{n_i} \hat{S}_{ij}(t) \quad (4.6.7)$$

em que  $n_i$  é o número das observações no grupo  $j$ .

O valor de  $\vec{S}_j(t)$  foi obtido para uma variação de  $t$  tal que um gráfico dos valores de  $\vec{S}_j(t)$  contra  $t$ , para cada um dos  $k$  grupos, fosse uma curva suave. Foram, assim, obtidas estimativas diárias de 1 a 70 dias. Como função de sobrevivência observada correspondente a cada grupo, foi adoptada a estimativa de Kaplan-Meier da função de sobrevivência para os doentes desse grupo. Finalmente, foram construídas representações gráficas com estas duas estimativas da

função de sobrevivência, o que permitiu avaliar a separação entre os grupos formados e assim averiguar a discriminação (Collett 2003).

#### 4.6.1.3 Calibração

A avaliação da calibração, ou do viés, de um modelo na amostra que serviu de base ao seu desenvolvimento foi realizada por inspecção visual da representação gráfica descrita na secção anterior. Esta representação gráfica foi analisada de forma distinta do que foi descrito anteriormente, já que na análise da calibração o importante é verificar se o ajustamento para cada um dos grupos definidos é aproximadamente coincidente com as estimativas de KM.

As estimativas dos parâmetros dos modelos foram obtidas através do método da máxima verosimilhança e podem ser consideradas estimativas óptimas tendo em conta a amostra em estudo (van Houwelingen e le Cessie 1990). Por este motivo, quando o modelo em (4.3.1) é re-ajustado considerando  $\log T = \gamma_0 + \hat{\mu} + \gamma_1 \hat{\alpha}'X$  com os mesmos dados que permitiram a estimação de  $\alpha$ ,  $\hat{\gamma}_0$  e  $\hat{\gamma}_1$  vão ser necessariamente 0 e 1, respectivamente (Harrell 2001). No entanto, quando  $\hat{\mu}$  e  $\hat{\alpha}$  são usados para predizer desfechos noutras bases de dados,  $\hat{\gamma}_1$  tenderá a ser inferior a 1 na presença de sobreajustamento e  $\hat{\gamma}_0$  será diferente de zero, o que é consequência da regressão para a média. Normalmente, predições baixas vão ser muito baixas, predições elevadas muito elevadas e predições perto da média vão ser exactas (Harrell 2001). O parâmetro  $\gamma_1$  ou apenas  $\gamma$  é denominado factor de contracção.

O termo contracção relaciona-se, assim, com o declive de um gráfico de calibração, que é um gráfico dos desfechos observados contra as predições do modelo (Steyerberg 2009). Contracção é o achatamento do gráfico de calibração devido ao sobreajustamento, resultando no seu afastamento da linha de 45°. Van Houwelingen e le Cassie desenvolveram um estimador heurístico para o factor de contracção e que é dado por:

$$\gamma = \frac{(LR - g.l.)}{LR} \quad (4.6.8)$$

em que  $g.l.$  é o número de graus de liberdade do modelo e  $LR$  é a estatística da razão de verosimilhanças, descrita em (4.4.1), para testar a influência conjunta de todas as covariáveis simultaneamente (van Houwelingen e le Cessie 1990).



Neste trabalho, recorreu-se a este estimador, ainda que estimativas do factor de contracção também possam ser obtidas por *bootstrap* (Harrell 2001).

O factor de contracção permite quantificar o sobreajustamento, estimar a verosimilhança do modelo, produzir previsões fiáveis, podendo ainda ser utilizado para “empurrar” os valores preditos de forma a que fiquem mais calibrados, ou seja, recalibrar um modelo (Harrell 2001). De facto, o declive de calibração reflecte o achatamento necessário, ou o quanto é necessário reduzir o efeito médio dos preditores, para que um modelo fique bem calibrado para outros indivíduos da mesma população subjacente (Steyerberg 2009). O declive de calibração pode, portanto, ser usado como factor de contracção para ajustar o modelo em utilizações futuras (Steyerberg 2009).

#### 4.6.2 Validação

Dada a impossibilidade de adoptar métodos para validar externamente os modelos, estes foram alvo de validação interna através de um procedimento proposto por Harrell e baseado em amostras *bootstrap*. De facto, este autor refere que o *bootstrapping* pode ser utilizado para estimar o optimismo de virtualmente qualquer índice (Harrell *et al.* 1996; Harrell 2001).

O procedimento para obtenção de uma medida  $M$  qualquer corrigida para o optimismo tem os seguintes passos:

1. Desenvolver o modelo utilizando todos os  $n$  indivíduos e um qualquer procedimento sequencial de selecção de variáveis.  $M_{ap}$  denota a medida  $M$  aparente do modelo, ou seja, a medida obtida na amostra usada para obter o ajustamento;
2. Gerar uma amostra de dimensão  $n$  com reposição da amostra original (tanto para os preditores como para a resposta);
3. Ajustar um modelo à amostra obtida, adoptando as mesmas regras utilizadas para obter o modelo original e, portanto,  $M_{ap}$ ;
4. Obter a  $M$  aparente neste modelo com a amostra *bootstrap* com reposição ( $M_{boot}$ );
5. Congelar o modelo obtido com a amostra *bootstrap* e obter  $M$  a partir da base de dados original ( $M_{orig}$ );
6. O optimismo é calculado da seguinte forma:  $Optim = M_{boot} - M_{orig}$
7. Repetir os passos 2 a 6 de 100 a 200 vezes;

8. Obter a média do optimismo;
9. A *performance* do modelo original corrigida através de *bootstrap*, ou seja, após validação, é dada por  $M_{ap} - Optim$ .

## 4.7 ÍNDICE E GRUPOS DE PROGNÓSTICO

O preditor linear do modelo foi definido como índice de prognóstico. Este índice foi ordenado e dividido de forma a obter grupos com dificuldades distintas em obter analgesia (Altman 2009).

## 4.8 SOFTWARE

Toda a análise dos dados foi implementada no *software* estatístico R (R Development Core Team 2011), versão 2.14.0. As bibliotecas utilizadas foram: *survival*, *rms*, *Hmisc*, *ipred* e *MASS*. No Anexo E, encontram-se as funções utilizadas e os códigos dos programas implementados.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 ANÁLISE EXPLORATÓRIA

As características iniciais dos doentes tratados na Clínica de Dor são apresentadas na Tabela 5.1.1. Os doentes distribuem-se de forma aproximadamente equitativa entre os dois sexos, a idade mediana é 66 anos e a maioria dos doentes é casada e vive com o cônjuge. No que respeita à dor oncológica, a intensidade inicial mediana é 8 (dor intensa), verificando-se que 40,15% dos doentes apresentam dor insuportável (9-10) aquando da primeira avaliação.

A base de dados está muito completa, tendo-se verificado a ocorrência de valores omissos apenas em duas variáveis, nomeadamente obstipação (3 valores omissos) e confusão (1 valor omissos). Desta forma, não foi necessário ponderar a utilização de métodos de imputação de dados omissos.

Foi estimado um tempo mediano até controlar a dor de 24 dias (IC95%: 19-30) (Figura 5.1.1). Em 52 dos 264 doentes incluídos no estudo, o controlo da dor oncológica não foi observado durante o tempo de seguimento, registando-se, portanto, 19,7% de censura.

No Anexo A, são apresentadas as estimativas de Kaplan-Meier estratificadas pelas covariáveis do ProSPIC com os respectivos resultados de testes de Peto (modificação de Peto e Peto do teste de Gehan-Wilcoxon).

Tabela 5.1.1. Características iniciais dos 264 doentes avaliados no âmbito do ProSPIC.

Variável	Número (%)	Variável	Número (%)	Variável	Número (%)
<b>Doente - Demográficas</b>		Altura		Vascular	31 (11,74)
Sexo		Mediana (DIQ)	1,63 (1,57-1,68)	Ambas	3 (1,14)
Masculino	131 (49,62)	IMC		Nenhuma	217 (82,20)
Feminino	133 (50,38)	Mediana (DIQ)	23,14 (19,88-26,59)	Distância da invasão	
Idade (anos)		Magreza	34 (12,88)	Distante	40 (15,15)
Mediana (DIQ)	66 (53-75)	Normal	136 (51,52)	Local	135 (51,14)
< 65 anos	121 (45,83)	Peso em excesso	22 (8,33)	Ambas	8 (3,03)
≥ 65 anos	143 (54,17)	Obesidade	72 (27,27)	Nenhuma	81 (30,68)
Estado civil		N.º de comorbilidades		<b>Dor</b>	
Casado	172 (65,15)	Mediana (DIQ)	2 (1-3)	Tempo com dor (semanas)	
União de facto	10 (3,79)	N.º de estomas		Mediana (DIQ)	3 (2-6)
Solteiro	25 (9,47)	Mediana (DIQ)	0 (0-1)	Mecanismo	
Divorciado	19 (7,20)	0	170 (64,39)	Neuropática	6 (2,27)
Viúvo	38 (14,39)	1	66 (25,00)	Nociceptiva	82 (31,06)
<b>Doente - Individuais</b>		2	28 (10,61)	Mista	176 (66,67)
Vive com		Estado cognitivo		Frequência	
Esposo	172 (65,15)	Deficitário	30 (11,36)	Incidental	152 (57,58)
Filho	27 (10,23)	Normal	234 (88,64)	Irruptiva	53 (20,08)
Irmão	8 (3,03)	Adição		Não episódica	59 (22,35)
Mãe	6 (2,27)	Alcoolismo	6 (2,27)	Intensidade inicial	
Sobrinho	1 (0,38)	Tabagismo	32 (12,12)	Mediana (DIQ)	8 (7-9)
Lar	11 (4,17)	Várias	26 (9,85)	Moderada (3-5)	34 (12,88)
Empregado	2 (0,76)	Nenhuma	200 (75,76)	Intensa (6-8)	124 (46,97)
Sozinho	37 (14,02)	Estado psicológico		Insuportável (9-10)	106 (40,15)
Cuidador		Ansiedade	17 (6,44)	<b>Tratamento farmacológico - Analgésicos opiáceos</b>	
Amigos	2 (0,76)	Depressão	35 (13,26)	Tipo de opiáceo	
Cunhado	2 (0,76)	Ambas	180 (68,18)	Buprenorfina	64 (24,24)
Empregado	4 (1,52)	Nenhuma	32 (12,12)	Codeína	3 (1,14)
Esposo	82 (31,06)	Dependência		Fentanilo	62 (23,48)
Filho	54 (20,45)	Total	41 (15,53)	Hidromorfona	2 (0,76)
Irmão	9 (3,41)	Parcial	114 (43,18)	Morfina oral	61 (23,11)
Lar	8 (3,03)	Independência	109 (41,29)	Tramadol	62 (23,48)
Mãe	6 (2,27)	ECOG		Nenhum	10 (3,79)
Neta	1 (0,38)	0	64 (24,24)	Tolerância	80 (30,30)
Nora	6 (2,27)	1	97 (36,74)	Rotação	39 (14,77)
Primo	1 (0,38)	2	42 (15,91)	<b>Tratamento farmacológico - Analgésicos não opiáceos</b>	
Próprio	87 (32,95)	3	34 (12,88)	ANO	253 (95,83)
Sobrinho	2 (0,76)	4	27 (10,23)	<b>Tratamento farmacológico - Adjuvantes</b>	
Educação		Cuidados paliativos	150 (56,82)	Adjuvantes	241 (91,29)
Iliteracia	44 (16,67)	<b>Tumor</b>		Esteróides	105 (39,77)
Ensino básico	140 (53,03)	Local do tumor primário		Relaxantes	20 (7,58)
Ensino secundário	67 (25,38)	Gastro-intestinal	66 (25,00)	Benzodiazepinas	106 (40,15)
Ensino superior	13 (4,92)	Ginecológico	63 (23,86)	Anticonvulsivantes	173 (65,53)
Situação profissional		OCP	78 (29,55)	Antidepressivos	130 (49,24)
Baixa médica	46 (17,42)	Outro	57 (21,59)	Butilescopolamina	24 (3,41)
Desempregado	18 (6,82)	Histologia		<b>Tratamento farmacológico - Reações adversas</b>	
Empregado	10 (3,79)	Carcinoma	237 (89,77)	Náuseas	156 (59,09)
Reformado	190 (71,97)	Melanoma	12 (4,55)	Vómitos	92 (34,85)
Rendimento		Meningioma	1 (0,38)	Sono	86 (32,58)
Baixo	145 (54,92)	Paraganglioma	1 (0,38)	Confusão	60 (22,81)
Médio	85 (32,20)	Sarcoma	12 (4,55)	Obstipação	188 (72,03)
Elevado	34 (12,88)	Timona	1 (0,30)	<b>Tratamento não farmacológico</b>	
Número de filhos		N.º de metástases		Reabilitação	28 (10,61)
Mediana (DIQ)	2 (1-2)	Mediana (DIQ)	1 (1-2)	Analgesia	7 (2,65)
0	51 (19,32)	0	57 (21,59)	Apoio psicológico	41 (15,53)
1 ou 2	151 (57,20)	1	87 (32,95)	<b>Tratamento do tumor</b>	
3 ou mais	62 (23,48)	2	61 (23,11)	Tratamento	186 (70,45)
<b>Doente - Clínicas</b>		3 ou mais	59 (22,35)	Quimioterapia	113 (42,80)
Peso		Tipo de invasão		Cirurgia	58 (21,97)
Mediana (DIQ)	60,50 (53,75-70,00)	Neural	13 (4,92)	Radioterapia	122 (46,21)

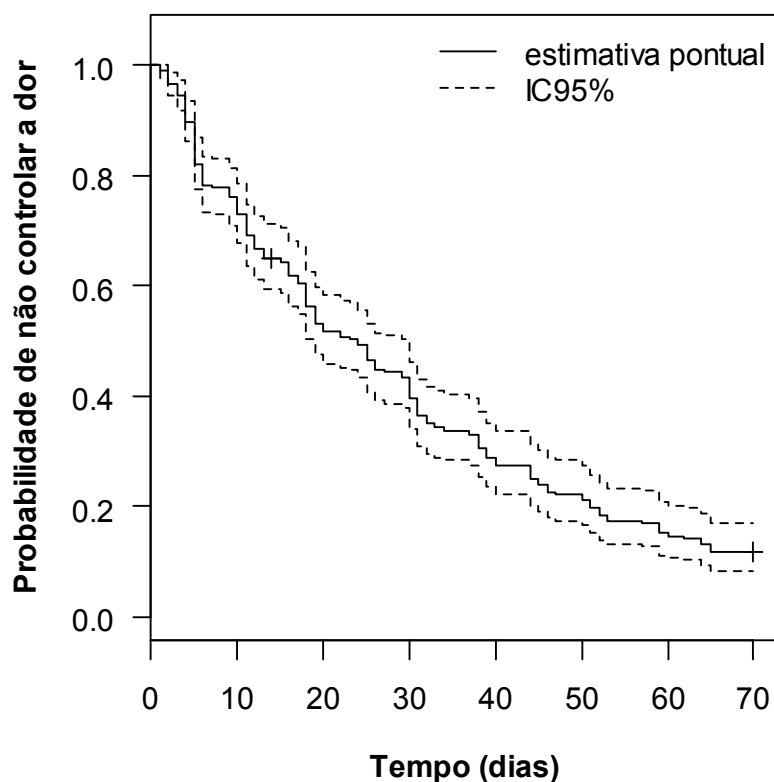


Figura 5.1.1. Estimativa de Kaplan-Meier do tempo até controlar a dor.

Esta análise exploratória inicial indicia que várias das variáveis analisadas poderão ser importantes na predição do tempo até controlar a dor. No que respeita às variáveis individuais, o cuidador principal (valor-p: 0,096) e a situação profissional (valor-p: 0,070) do doente poderão ser importantes. Já nas características clínicas destaca-se o peso (valor-p: 0,083), a existência de pelo menos uma adição (álcool, tabaco e/ou outras), de ansiedade e/ou depressão e a necessidade de cuidados paliativos, que poderão ser factores de prognóstico de tempos até controlar a dor longos. Relativamente às características relacionadas com o tumor, apenas o número de metástases tem significância marginal quando considerado um nível de significância de 0,05. Por seu lado, as características relacionadas com a própria dor parecem ser importantes para explicar o tempo até à sua estabilização, em particular a intensidade inicial da dor (valor-p<0,001), mas eventualmente também o tempo com dor antes da primeira avaliação (valor-p: 0,065) e a sua frequência, episódica ou não episódica (valor-p: 0,101). No que se refere ao tratamento farmacológico, registaram-se diferenças estatisticamente significativas no tipo de opiáceos administrados, na tolerância aos mesmos (valor-p<0,001) e na sua rotação (valor-p: 0,002), na utilização de esteróides (valor-p: 0,007), de benzodiazepinas (valor-p: 0,065) e de antidepressivos (valor-p: 0,004). Doentes com vômitos (valor-p: 0,063) e com sono (valor-p: 0,038), duas reacções adversas com prevalência de cerca

de um terço na amostra, estão associadas a tempos até controlar a dor mais longos. Por fim, doentes que foram sujeitos a cirurgia no âmbito do tratamento da doença parecem ter tempos menores para controlar a sua dor (valor-p: 0,071).

Como será discutido em capítulos posteriores, o modelo de prognóstico não será alvo de validação externa, por falta de dados que o permitam. No entanto, poderá vir a ser implementado na Clínica de Dor para ordenar doentes em função da dificuldade prevista em obter analgesia e, se assim for, será alvo de uma validação externa informal. Interessa, portanto, que o formato dos resultados seja intuitivo e facilmente compreendido por pessoas com formação clínica e não estatística ou matemática. Neste contexto, será útil que, para além do grupo de prognóstico, os clínicos tenham também acesso a uma estimativa do tempo até controlar a dor de cada doente que chega à clínica. Este conhecimento permitirá, não só uma validação informal do modelo, mas também o ajustamento dos grupos de prognóstico por pessoas sem treino em estatística ou matemática. Foi, assim, adoptada uma abordagem paramétrica, tendo sido consideradas as distribuições mais vulgarmente utilizadas em análise de sobrevivência, nomeadamente as distribuições Weibull, log-logística e log-normal. Procedeu-se à linearização das estimativas não paramétricas da função de sobrevivência para averiguar a adequabilidade de cada uma das referidas distribuições (Figura 5.1.2B, C e D). As 3 distribuições parecem ajustar-se bem aos dados, ainda que a distribuição log-normal pareça ajustar-se ligeiramente pior.

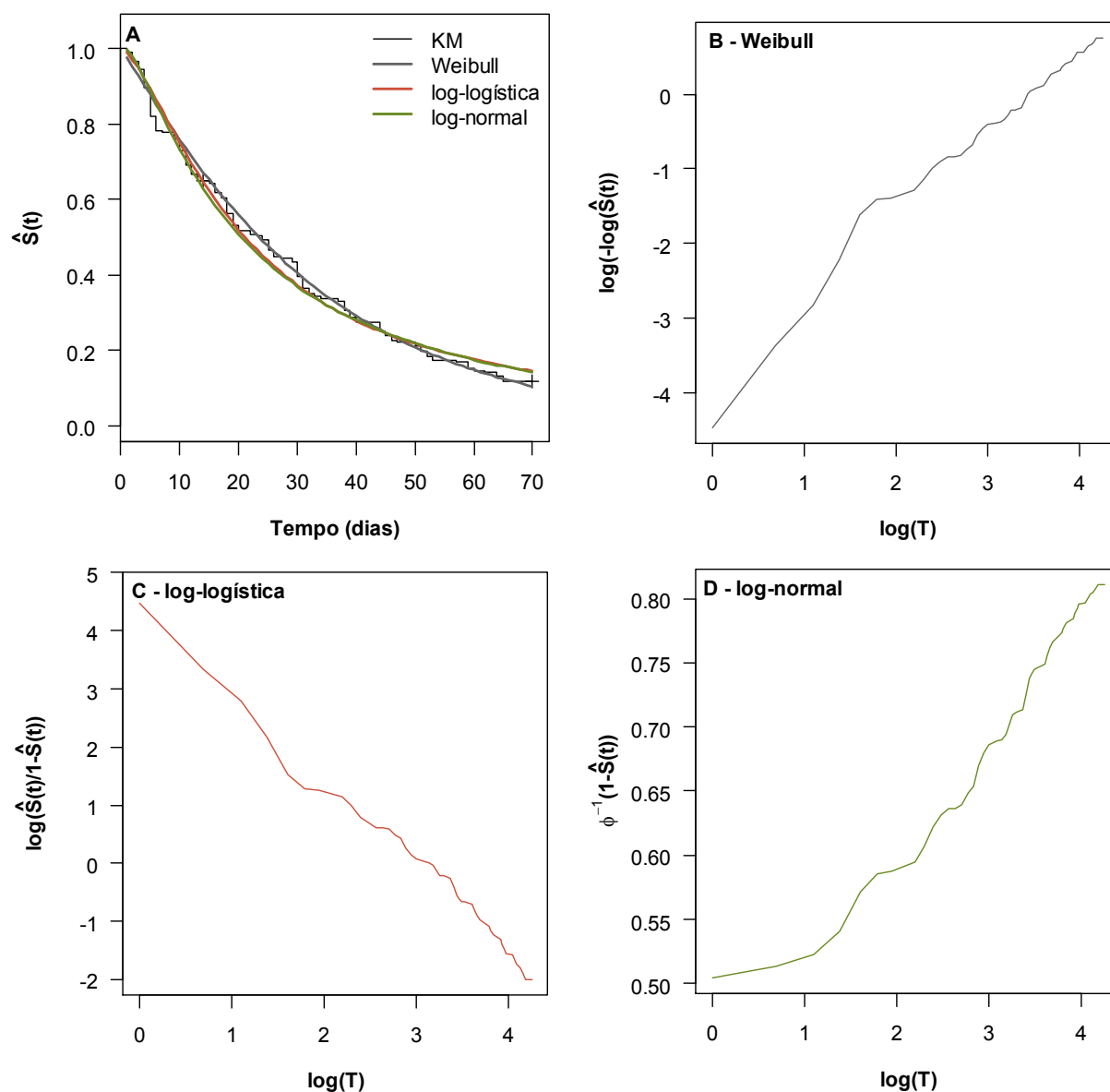


Figura 5.1.2. Ajustamentos globais das distribuições Weibull, log-logística e log-normal aos dados. A – Estimativa de Kaplan-Meier e ajustamentos assumindo as distribuições Weibull, log-logística e log-normal. B, C e D – Linearizações da função de sobrevivência para avaliar a adequabilidade dos ajustamentos Weibull (B), log-logístico (C) e log-normal (D).

## 5.2 APRESENTAÇÃO DOS MODELOS

Foram desenvolvidos modelos simples com muitas das variáveis disponíveis na base de dados do projecto ProSPIC para cada uma das distribuições Weibull, log-logística e log-normal, tendo sido consideradas para as fases subsequentes do processo de modelação as variáveis cujo

valor-p para o teste de Wald fosse igual ou inferior a 0,2 (Collett 2003). Os resultados destes testes são apresentados no Anexo B.

Foram obtidos seis modelos para o logaritmo do tempo até controlar a dor, ( $\log T$ ), por retroeliminação. Para cada uma das três distribuições, Weibull, log-logística e log-normal, foram obtidos dois modelos, considerando dois níveis de significância para os testes de razão de verosimilhanças (0,1 e 0,05), de forma a obter um cenário menos e outro mais conservador e assim analisar duas alternativas do binómio sobreajustamento/optimismo e capacidade preditiva. Doravante, estes modelos serão denominados de acordo com a Tabela 5.2.1. Estas denominações foram atribuídas segundo a distribuição de  $T$  assumida e o nível de significância considerado nos testes de razão de verosimilhanças realizados durante o processo de selecção dos modelos.

Os modelos são apresentados na Tabela 5.2.2 (distribuição Weibull), Tabela 5.2.3 (distribuição log-logística) e Tabela 5.2.4 (distribuição log-normal).

**Tabela 5.2.1. Denominações dos modelos AFT em análise.**

Denominação	Distribuição de $T$	Nível de significância (TRV)
weib1	Weibull	0,05
weib2		0,1
loglog1	log-logística	0,05
loglog2		0,1
lognorm1	log-normal	0,05
lognorm2		0,1

Do ponto de vista da sua interpretação, refere-se que, nos modelos de tempo de vida acelerado, uma unidade de variação em  $X_j$  é interpretada como uma variação de  $\alpha_j$  no logaritmo do tempo até evento e, portanto, uma variação de  $\exp(\alpha_j)$  no tempo até evento.



**Tabela 5.2.2. Estimativas de  $\mu$ ,  $\alpha_j$  e  $\log(\sigma)$  obtidas assumindo a distribuição Weibull para o tempo até controlar a dor oncológica.**

Covariável	weib1		weib2	
	Coeficiente	Valor-p	Coeficiente	Valor-p
$\mu$	-1,8794	0,0888	-2,4583	0,0287
Sexo <sub>masculino</sub>	0,0792	0,5078	0,0501	0,6685
Idade	-0,0063	0,1347	-0,0057	0,1720
Histologia <sub>não carcinoma</sub>	0,1630	0,4296	0,1764	0,3841
N.º de metástases (termo linear)	-0,6219	0,0027	-0,6880	0,0008
N.º de metástases (termo quadrático)	0,2597	0,0030	0,2901	0,0008
N.º de metástases (termo cúbico)	-0,0254	0,0049	-0,0289	0,0015
Peso (termo linear)	0,1069	0,0004	0,1089	0,0004
Peso (termo quadrático)	-0,0008	0,0006	-0,0008	0,0007
Estado psicológico			0,3774	0,0271
Tempo com dor			0,0335	0,0386
Intensidade inicial	0,1176	0,0004	0,1060	0,0011
Tipo de opiáceo <sub>forte</sub>	1,5639	<0,0001	1,5709	<0,0001
Tipo de opiáceo <sub>fraco</sub>	1,2112	<0,0001	1,2422	<0,0001
Rotação	0,5124	0,0091	0,4589	0,0166
Esteróides			0,1950	0,1152
Náuseas	0,2428	0,0438	0,2691	0,0226
Tratamento	-0,3446	0,0110	-0,3525	0,0081
$\log(\sigma)$	-0,1896	0,0005	-0,2128	<0,0001
AIC	1860,750		1856,525	

As variáveis *Sexo*, *Histologia* e *Tipo de opiáceo* são categóricas, com classes de referência “feminino”, “carcinoma” e “nenhum”, respectivamente. As variáveis *Estado psicológico*, *Rotação*, *Esteróides*, *Náuseas* e *Tratamento* são binárias, pelo que a referência é não ter a característica. As restantes variáveis são numéricas.

**Tabela 5.2.3. Estimativas de  $\mu$ ,  $\alpha_j$  e  $\log(\sigma)$  obtidas assumindo a distribuição log-logística para o tempo até controlar a dor oncológica.**

Covariável	Loglog1		Loglog2	
	Coeficiente	Valor-p	Coeficiente	Valor-p
$\mu$	-2,6450	0,0524	-37,9263	0,0096
Sexo <sub>masculino</sub>	0,1117	0,3832	0,0915	0,5810
Idade	-0,0022	0,6257	-0,0007	0,8876
Histologia <sub>não carcinoma</sub>	0,3119	0,1465	0,3821	0,0624
N.º de metástases (termo linear)	-0,6645	0,0012	-0,6308	0,0018
N.º de metástases (termo quadrático)	0,2829	0,0007	0,2683	0,0009
N.º de metástases (termo cúbico)	-0,0282	0,0006	-0,0265	0,0010
$\log(\text{Peso})$	0,7173	0,0198	0,7987	0,0111
Altura (termo linear)			43,3392	0,0156
Altura (termo quadrático)			-13,4016	0,0139
Adição			0,3272	0,0408
Intensidade inicial	0,1894	<0,0001	0,1624	<0,0001
Tipo de opiáceo <sub>forte</sub>	1,4412	<0,0001	1,3259	<0,0001
Tipo de opiáceo <sub>fraco</sub>	0,9543	0,0040	0,9618	0,0029
Rotação	0,4636	0,0159	0,4365	0,0203
Benzodiazepinas	0,2357	0,0679	0,2147	0,0876
Antidepressivos			0,2053	0,1129
Vómitos			0,2676	0,0412
Sono	0,2612	0,0548	0,2390	0,0709
Cirurgia			-0,3025	0,0509
$\log(\sigma)$	-0,5805	<0,0001	-0,6177	<0,0001
AIC	1842,856		1838,419	

As variáveis *Sexo*, *Histologia* e *Tipo de opiáceo* são categóricas, com classes de referência “feminino”, “carcinoma” e “nenhum”, respectivamente. As variáveis *Adição*, *Rotação*, *Benzodiazepinas*, *Antidepressivos*, *Vómitos*, *Sono* e *Cirurgia* são binárias, pelo que a referência é não ter a característica. As restantes variáveis são numéricas.

Tabela 5.2.4. Estimativas de  $\mu$ ,  $\alpha_j$  e  $\log(\sigma)$  obtidas assumindo a distribuição log-normal para o tempo até controlar a dor oncológica.

Covariável	Lognorm1		Lognorm2	
	Coeficiente	Valor-p	Coeficiente	Valor-p
$\mu$	-2,0833	0,1167	-32,7859	0,0311
Sexo <sub>masculino</sub>	0,1128	0,3706	0,1727	0,2850
Idade	-0,0049	0,2591	-0,0043	0,3537
Histologia <sub>não carcinoma</sub>	0,2648	0,2190	0,3176	0,1372
N.º de metástases (termo linear)	-0,6515	0,0014	-0,6677	0,0009
N.º de metástases (termo quadrático)	0,2721	0,0013	0,2753	0,0009
N.º de metástases (termo cúbico)	-0,0267	0,0019	-0,0270	0,0014
$\log(\text{Peso})$	0,6581	0,0291	0,6554	0,0374
Altura (termo linear)			38,0400	0,0407
Altura (termo quadrático)			-11,7493	0,0381
Tempo com dor	0,0330	0,0551	0,0345	0,0413
Intensidade inicial	0,1678	<0,0001	0,1582	<0,0001
Tipo de opiáceo <sub>forte</sub>	1,4153	<0,0001	1,3448	<0,0001
Tipo de opiáceo <sub>fraco</sub>	0,9920	0,0035	0,9429	0,0051
Rotação	0,4649	0,0137	0,4589	0,0139
Vómitos			0,2405	0,0656
Sono	0,2892	0,0362	0,2844	0,0366
$\log(\sigma)$	-0,0386	0,4369	-0,0548	0,2690
AIC	1838,203		1836,712	

As variáveis *Sexo*, *Histologia* e *Tipo de opiáceo* são categóricas, com classes de referência “feminino”, “carcinoma” e “nenhum”, respectivamente. As variáveis *Rotação*, *Vómitos* e *Sono* são binárias, pelo que a referência é não ter a característica. As restantes variáveis são numéricas.

## 5.3 DIAGNÓSTICO

### 5.3.1 Qualidade do ajustamento

Os resíduos de Cox-Snell permitem uma avaliação global do ajustamento de um modelo (Collett 2003; Klein e Moeschberger 2003). Uma das representações gráficas mais úteis destes resíduos é a que permite verificar se estes resíduos provêm, de facto, de uma distribuição exponencial unitária. Uma vez que a função de risco de uma variável aleatória  $T$  com distribuição exponencial unitária é, portanto, função de sobrevivência  $S(t) = e^{-t}$  é  $t$ , um gráfico da função de risco cumulativa  $H(t) = -\log S(t)$  contra  $t$  resultará numa recta que passa pela origem e tem declive igual a 1 (Collett 2003). Este resultado foi aplicado de forma

directa aos resíduos de Cox-Snell: foram calculados os resíduos  $r_{ci}$ , tendo sido depois obtida a estimativa de Kaplan-Meier da função de sobrevivência destes resíduos,  $\hat{S}(r_{ci})$ , e, a partir desta, os valores  $\hat{H}(r_{ci}) = -\log \hat{S}(r_{ci})$ , resultando nas representações gráficas apresentadas na Figura 5.3.1. Os seis modelos parecem ajustar-se relativamente bem aos dados, ainda que sejam evidentes alguns desvios à distribuição exponencial unitária nas observações cujos resíduos são maiores, em particular no modelo weib2 (Figura 5.3.1B). O modelo com melhor ajustamento parece ser o modelo loglog2 (Figura 5.3.1D).

Os resíduos martingala permitem identificar potenciais valores extremos (*outliers*). Resíduos muito negativos correspondem a indivíduos com tempos de sobrevivência longos mas cujos valores das covariáveis indicam que deveriam ter tido um tempo de sobrevivência mais curto (tempos subestimados). Por outro lado, resíduos muito positivos serão obtidos quando um doente sobreviveu menos do que o esperado (tempos sobrestimados) (Collett 2003). Como foi já discutido na secção 4.5.1.3, para efeito de avaliação do ajustamento do modelo, os resíduos *deviance* são uma boa alternativa aos resíduos martingala por serem uma transformação destes últimos para que se distribuam simetricamente em torno de zero. Por este motivo, optou-se por apresentar os resíduos *deviance* (Figura 5.3.2, Figura 5.3.3).

Em modelos correctamente ajustados, os resíduos *deviance* parecem-se com ruído aleatório (Klein e Moeschberger 2003), o que se verifica nas 6 representações gráficas incluídas na Figura 5.3.2 relativas aos 6 modelos em análise. De facto, nos 6 gráficos os resíduos parecem distribuir-se simetricamente em torno de zero.

Por outro lado, gráficos dos resíduos *deviance* contra os tempos de sobrevivência ou contra a ordenação dos tempos de sobrevivência permitem verificar se existem tempos particulares para os quais o ajustamento é mau (Figura 5.3.3). Além disso, gráficos dos resíduos martingala ou dos resíduos *deviance* contra covariáveis podem, analogamente, evidenciar valores das covariáveis para os quais o ajustamento seja particularmente mau (Anexo C).

Os gráficos da Figura 5.3.3 mostram uma relação negativa entre os resíduos e os tempos de sobrevivência. Tempos mais curtos tendem a apresentar resíduos positivos, correspondendo, assim, a indivíduos com tempos sobrestimados pelos modelos e, pelo contrário, tempos mais longos tendem a apresentar resíduos negativos, correspondendo a tempos subestimados pelos modelos. Será de notar, no entanto, que parte desta tendência se deve ao facto de alguns dos resíduos mais negativos corresponderem a observações censuradas no final do estudo.

Por fim, refere-se que não existem valores das covariáveis para os quais os ajustamentos sejam particularmente maus (Anexo C).

No Anexo D, são apresentados os *dfbetas*, que avaliam a influência de cada observação nas estimativas obtidas dos parâmetros, para cada uma das variáveis incluídas nos 6 modelos. Geralmente considera-se que uma observação  $i$  é influente no coeficiente de regressão  $k$  se  $|(dfbetas)_{ik}| > \frac{2}{\sqrt{n}}$ , sendo  $n$  o número de observações, quando a amostra é grande. Para amostras pequenas ou médias, como é o caso da base de dados do ProSPIC, com 264 doentes, pode usar-se  $|(dfbetas)_{ik}| > 1$  (Abell *et al.* 1999). Adoptando o valor 1 como ponto de corte, não se verifica a ocorrência de observações influentes.

No cômputo geral, a análise dos resíduos dos modelos sugere que estes se ajustam suficientemente bem aos dados, especialmente o modelo *loglog2*. O facto de tempos mais longos apresentarem resíduos *deviance* mais pequenos é um resultado também obtido por outros autores com outras bases de dados. A título exemplificativo, é possível referir os resultados obtidos com os dados *CNS lymphoma*, apresentados por Tableman e Kim (2003) ou os obtidos com a base de dados *ovarian cancer patients* por Collett (2003). Esta tendência é, pelo menos parcialmente, reflexo do padrão de censura, já que são principalmente estes tempos mais longos que correspondem a observações censuradas no final do estudo.

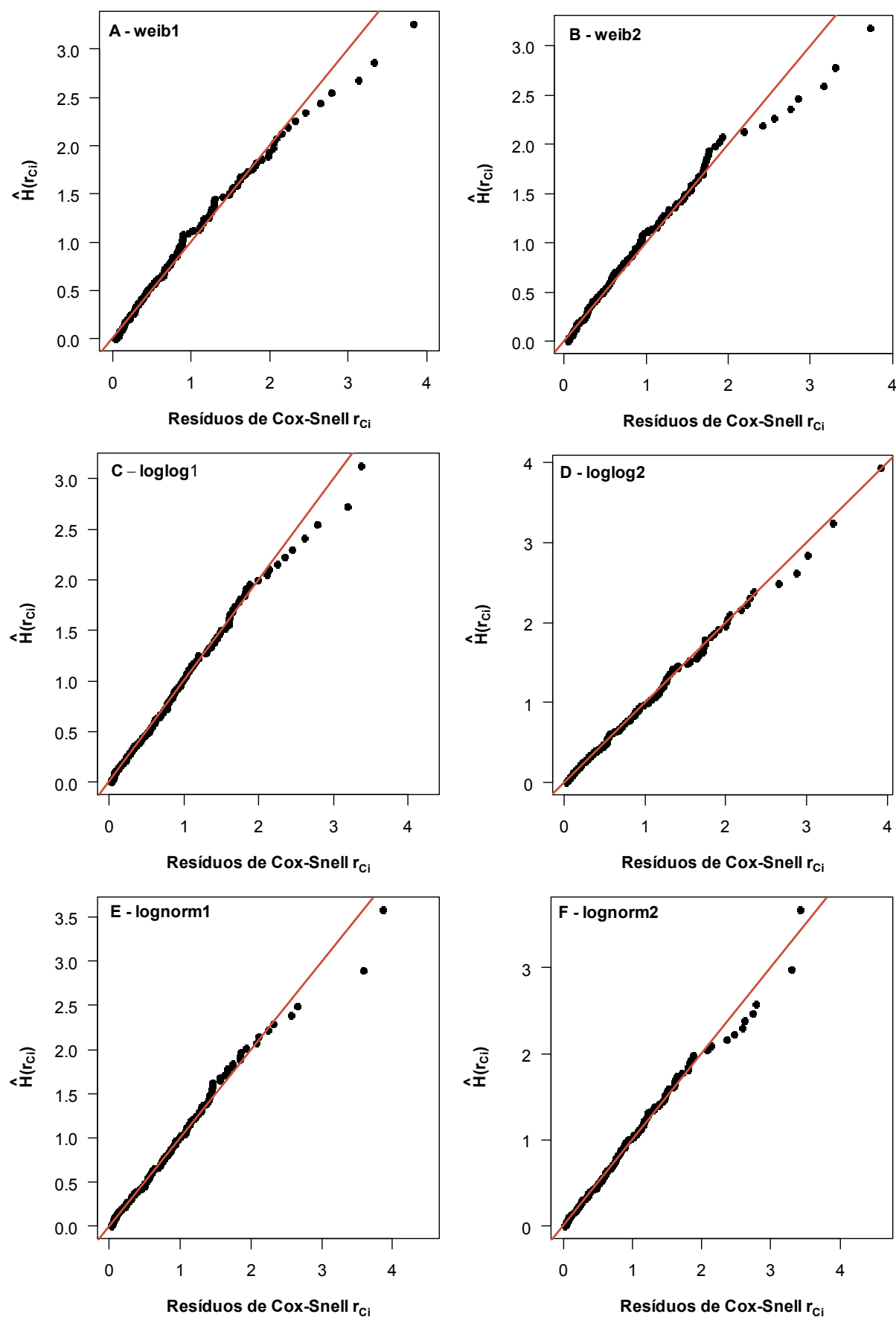


Figura 5.3.1. Risco cumulativo dos resíduos Cox-Snell dos modelos em análise. A – weib1, B – weib2, C – loglog1, D – loglog2, E – lognorm1 e F – lognorm2.

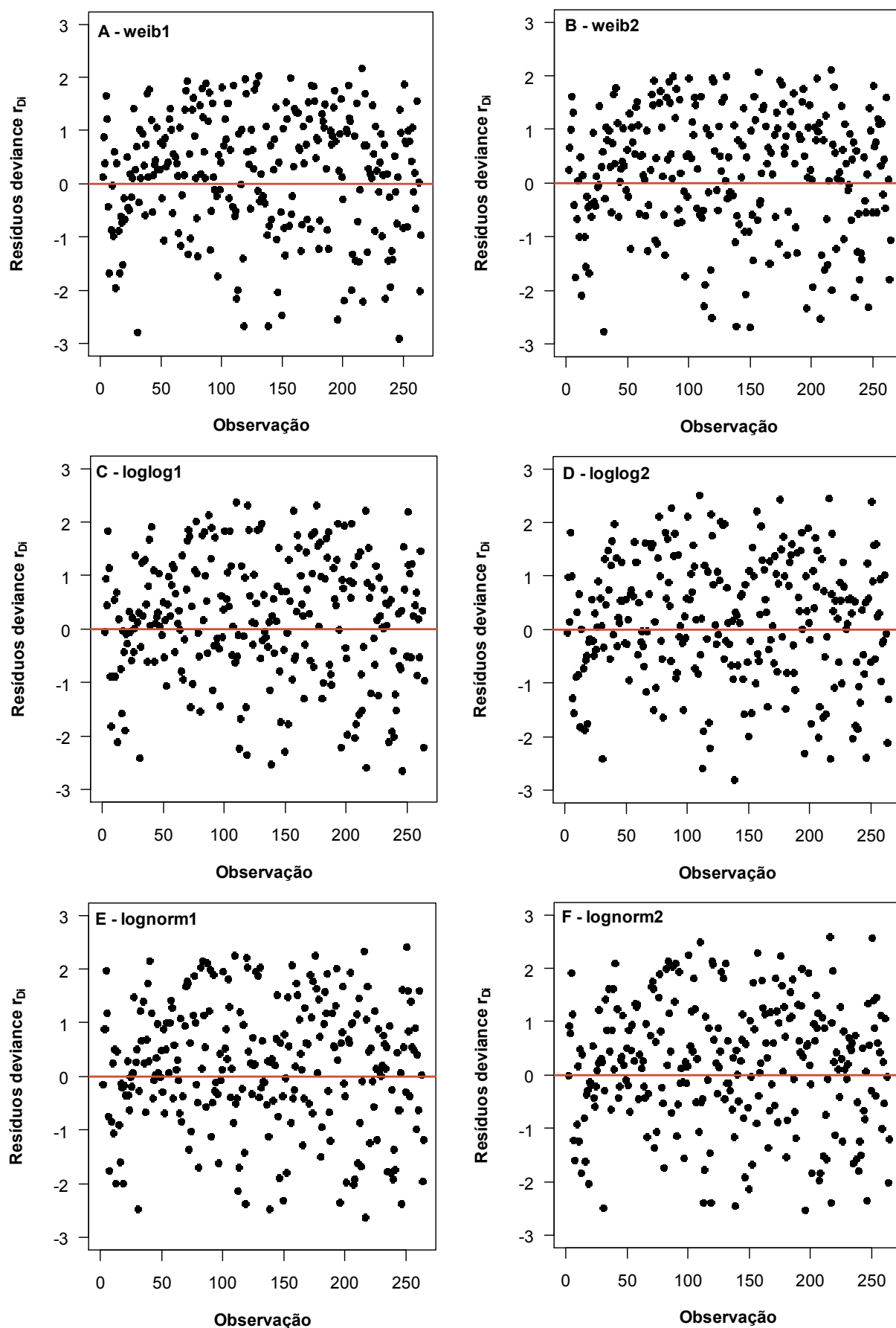


Figura 5.3.2. Resíduos *deviance* dos modelos em análise. A – weib1, B – weib2, C – loglog1, D – loglog2, E – lognorm1 e F – lognorm2.

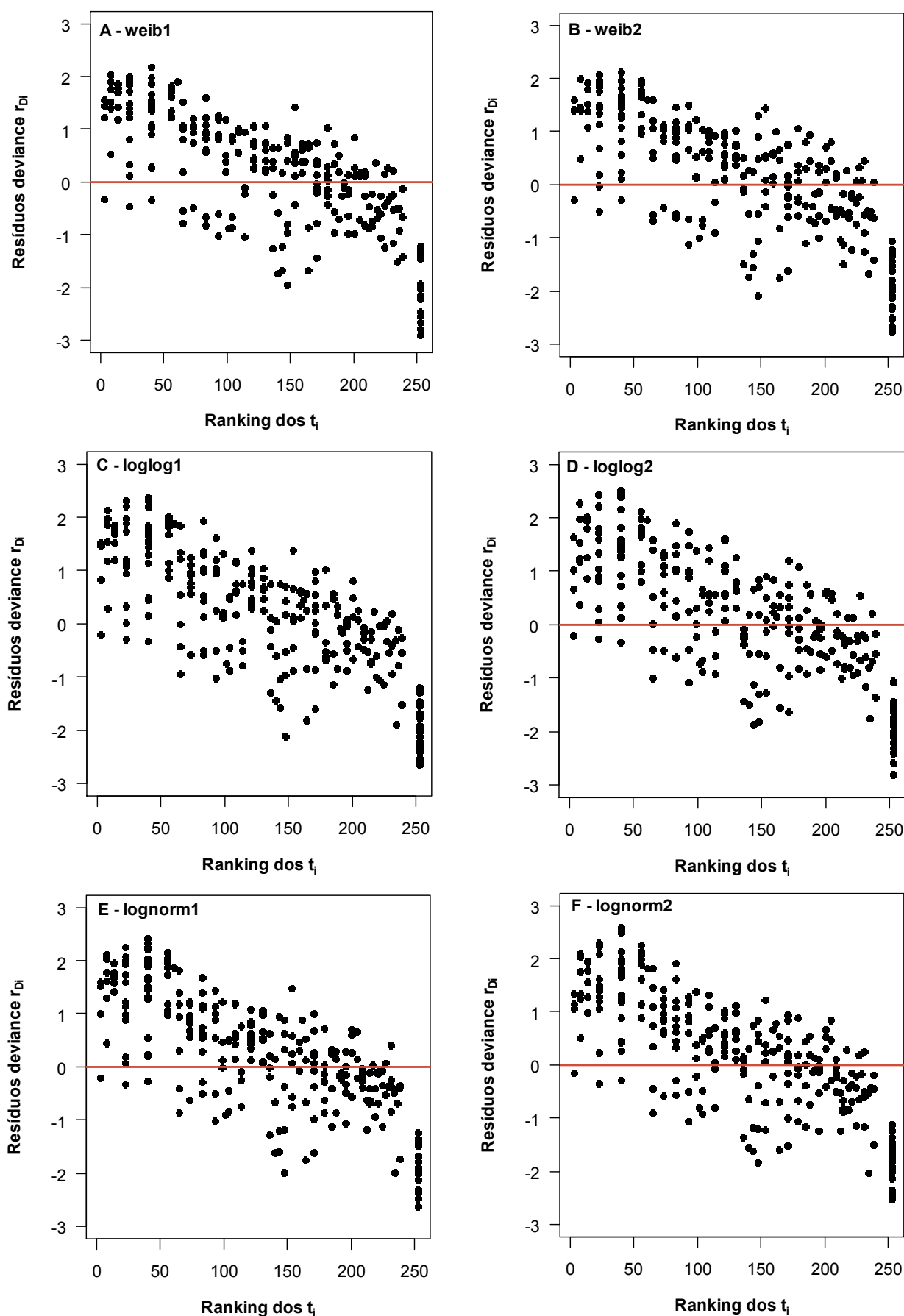


Figura 5.3.3. Resíduos *deviance* em função do ranking dos tempos de sobrevivência ( $t_i$ ) para os modelos em análise. A – weib1, B – weib2, C – loglog1, D – loglog2, E – lognorm1 e F – lognorm2.



### 5.3.2 Pressupostos

O pressuposto de linearidade das variáveis que constituem o preditor linear foi avaliado através do cálculo dos resíduos martingala. Estes resíduos foram utilizados para identificar a forma funcional adequada de cada covariável, identificando, assim, desvios à linearidade. Foram calculados os resíduos dos modelos nulos, que foram incluídos numa representação gráfica contra as covariáveis cuja forma funcional se pretendia identificar. De forma a facilitar a interpretação destas representações gráficas, foram incluídos alisadores localmente ponderados (*lowess*), cuja forma sugere uma função para transformação. Por exemplo, uma linha recta sugere que não é necessária nenhuma transformação, a relação já é linear. Na Figura 5.3.4 (*weib1* e *weib2*), na Figura 5.3.5 (*loglog1* e *loglog2*) e na Figura 5.3.6 (*lognorm1* e *lognorm2*), apresentam-se representações gráficas assim obtidas. Na ausência de linearidade, foram testadas várias transformações, em particular no caso das variáveis *N.º de metástases*, *Peso*, *Altura*, *IMC* e *Tempo com dor*, já que os gráficos das variáveis *Idade* e *Intensidade inicial* indiciam uma relação linear com o logaritmo do tempo. Neste contexto, foram consideradas, aquando da realização dos modelos simples, entre outras, as transformações quadrática para *Peso*, *Altura* e *Tempo com dor*, logarítmica para *Peso* e cúbica para *IMC* e *Número de metástases*.

Este procedimento resultou na utilização do termo cúbico para a variável *Número de metástases* (todos os modelos), do termo quadrático para *Peso* (*web1* e *weib2*), do logaritmo de *Peso* (*loglog1*, *loglog2*, *lognorm1* e *lognorm2*) e do termo quadrático para *Altura* (*loglog2* e *lognorm2*), como apresentado na secção 5.2.

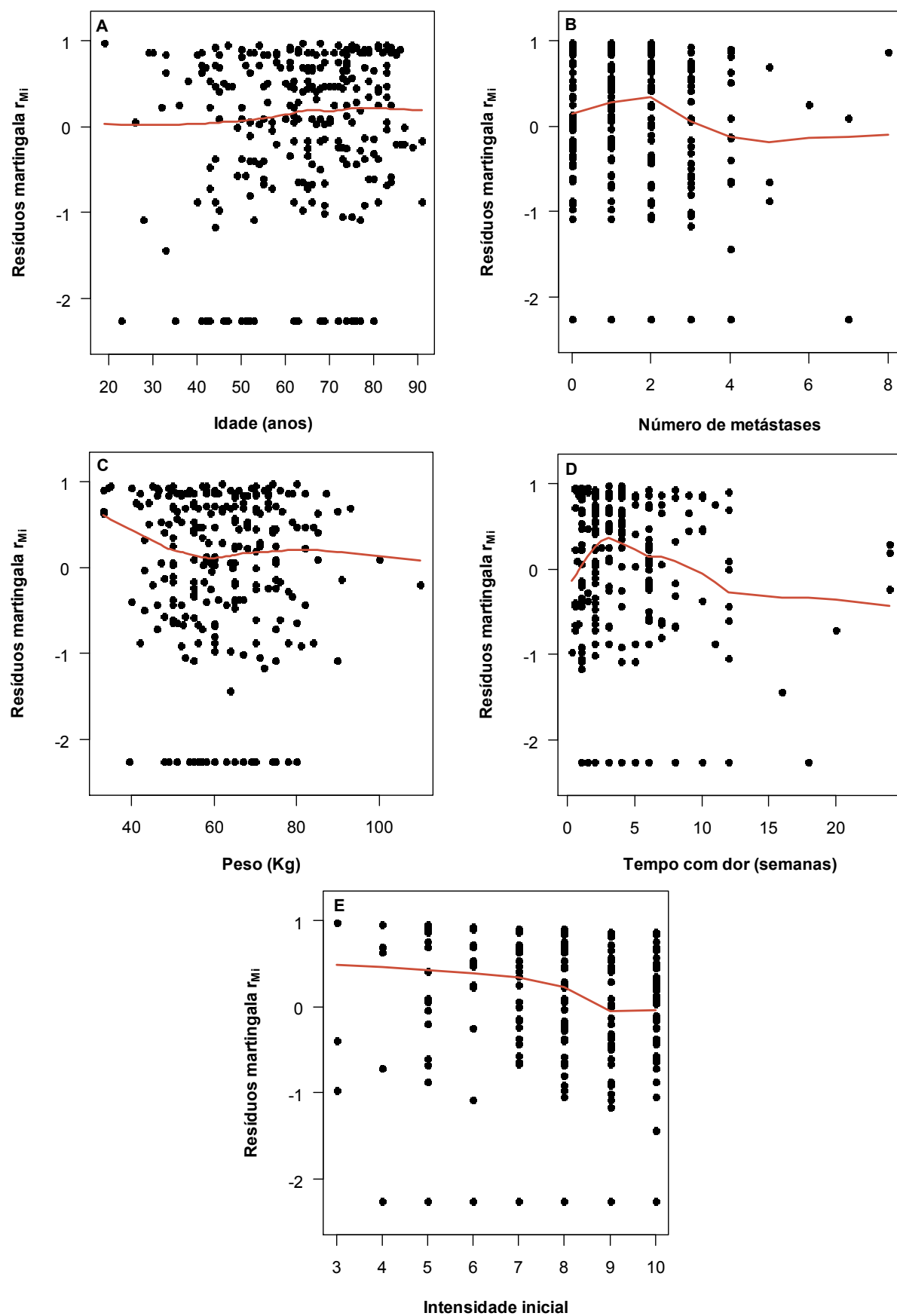


Figura 5.3.4. Resíduos martingala do modelo nulo de distribuição Weibull contra as variáveis numéricas retidas nos modelos weib1 e weib2. A – Idade, B – Número de metástases, C – Peso, D – Tempo com dor e E – Intensidade inicial.

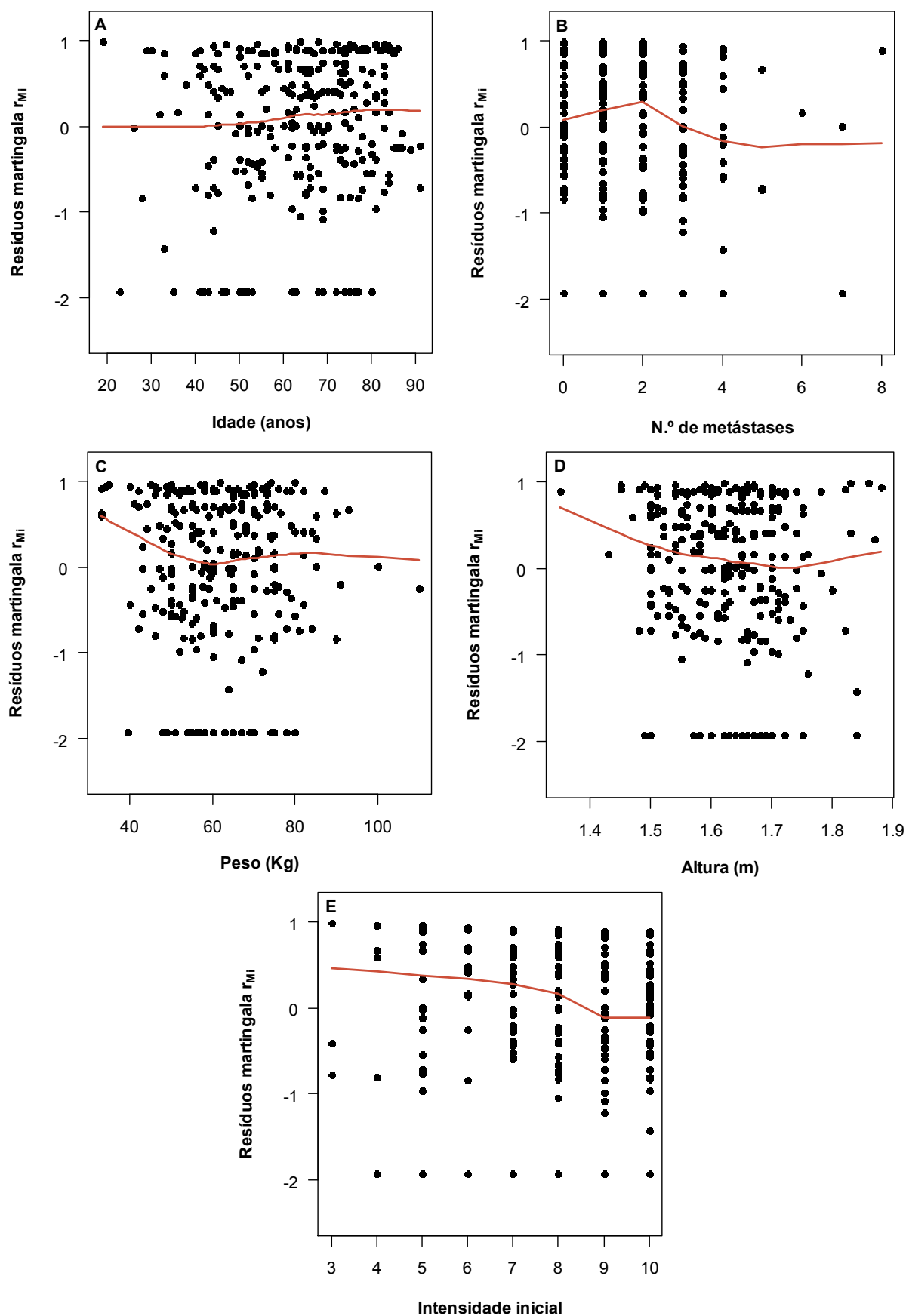


Figura 5.3.5. Resíduos martingala do modelo nulo de distribuição log-logística contra as variáveis numéricas retidas nos modelos loglog1 e loglog2. A – Idade, B – Número de metástases, C – Peso, D – Altura e E – Intensidade inicial.

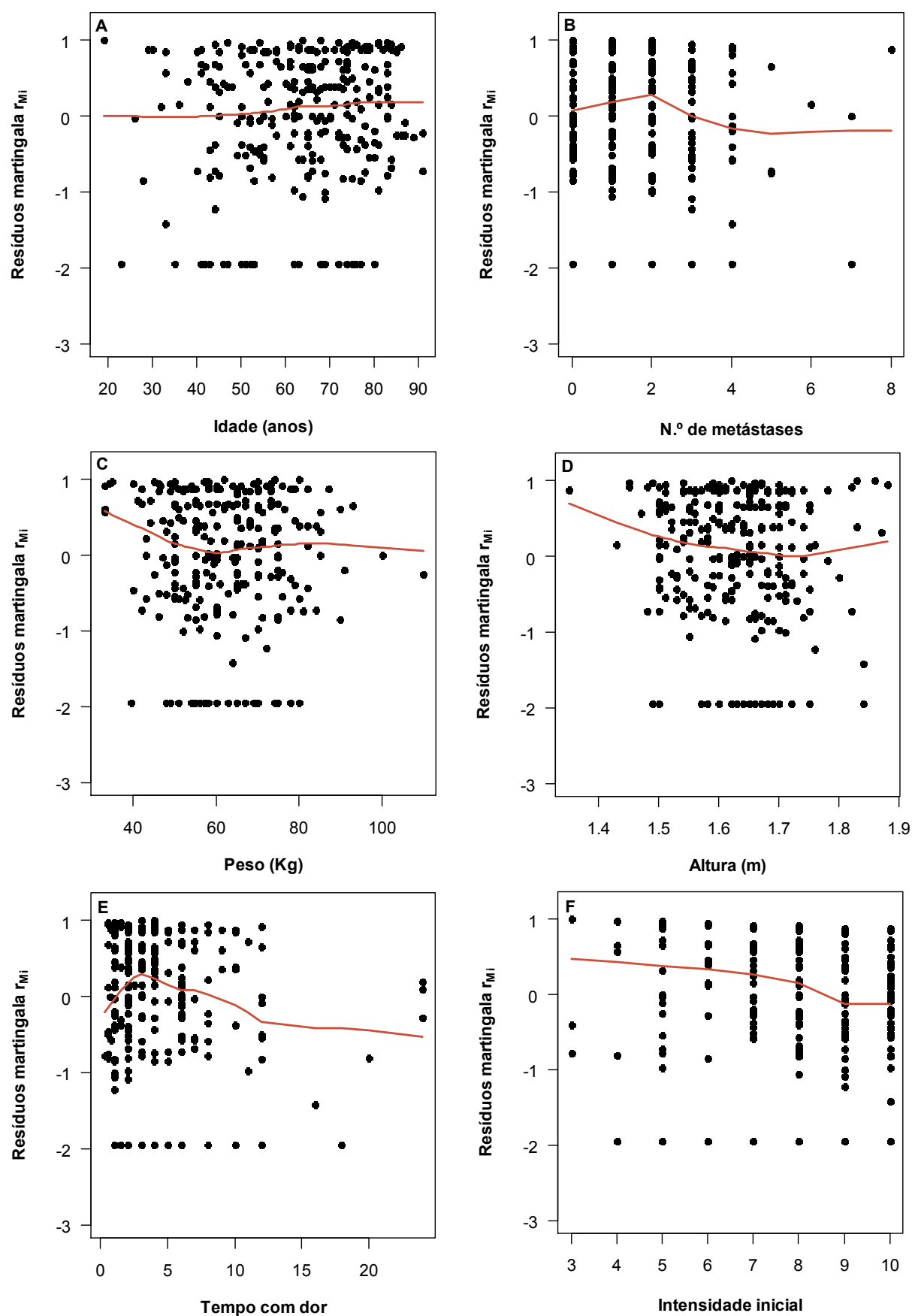


Figura 5.3.6. Resíduos martingala do modelo nulo de distribuição log-logística contra as variáveis numéricas retidas nos modelos lognorm1 e lognorm2. A – Idade, B – Número de metástases, C – Peso, D – Altura e E – Tempo com dor e F – Intensidade inicial.

Para avaliar o pressuposto de aditividade, foram testados vários efeitos de interacção entre covariáveis dos 6 modelos em análise, verificando-se não ser necessário nenhum alargamento a este pressuposto.

Por fim, a adequabilidade das distribuições adoptadas para modelar o tempo até analgesia e o pressuposto de  $\sigma$  (parâmetro de escala) ser uma constante independente das variáveis que constituem o preditor linear foram averiguados através de linearizações e estratificações da função de sobrevivência. Esta análise é apresentada na Figura 5.3.7 para a distribuição Weibull, na Figura 5.3.8 para a distribuição log-logística e na Figura 5.3.9 para a distribuição log-normal.

Para algumas covariáveis parece verificar-se uma violação deste pressuposto. Deve, no entanto, ser notado que se trata de linearizações de uma estimativa e não da função de sobrevivência propriamente dita. O facto de as linhas correspondentes às duas categorias das variáveis *Sexo* (Figura 5.3.7A, Figura 5.3.8A e Figura 5.3.9A), *Idade* (Figura 5.3.7B, Figura 5.3.8B e Figura 5.3.9B) e *Histologia* (Figura 5.3.7C, Figura 5.3.8C e Figura 5.3.9C) se cruzarem não é preocupante, uma vez que não existem diferenças estatísticas entre as mesmas, sendo expectável que as duas linhas coincidam. Em outros casos, como para as variáveis *Número de metástases* (Figura 5.3.7D, Figura 5.3.8D e Figura 5.3.9D), *Peso* (Figura 5.3.8E e Figura 5.3.9E), *Antidepressivos* (Figura 5.3.8L) ou *Sono* (Figura 5.3.8N e Figura 5.3.9L), a aparente violação ao pressuposto de  $\sigma$  ser uma constante ocorre para tempos mais longos, para os quais o número de doentes é reduzido e a estimativa da curva de sobrevivência é menos robusta. No caso de outras variáveis, como *Estado psicológico* (Figura 5.3.7F), *Tratamento* (Figura 5.3.7M) ou *Adição* (Figura 5.3.8G), é importante salientar que estas são variáveis binárias em que uma das categorias possui poucos doentes (Tabela 5.1.1). A título exemplificativo, refere-se a variável *Estado psicológico*, em que cerca de 88% dos doentes apresenta sinais de ansiedade e/ou depressão e apenas 12% não apresenta nenhuma destas características.

De facto, analisando as Figura 5.3.7, Figura 5.3.8 e Figura 5.3.9, a situação mais preocupante parece residir na variável *Intensidade inicial*, em que a categoria “insuportável” não parece ser proporcional às restantes duas categorias, “moderada” e “intensa” (Figura 5.3.7H, Figura 5.3.8H, Figura 5.3.9H).

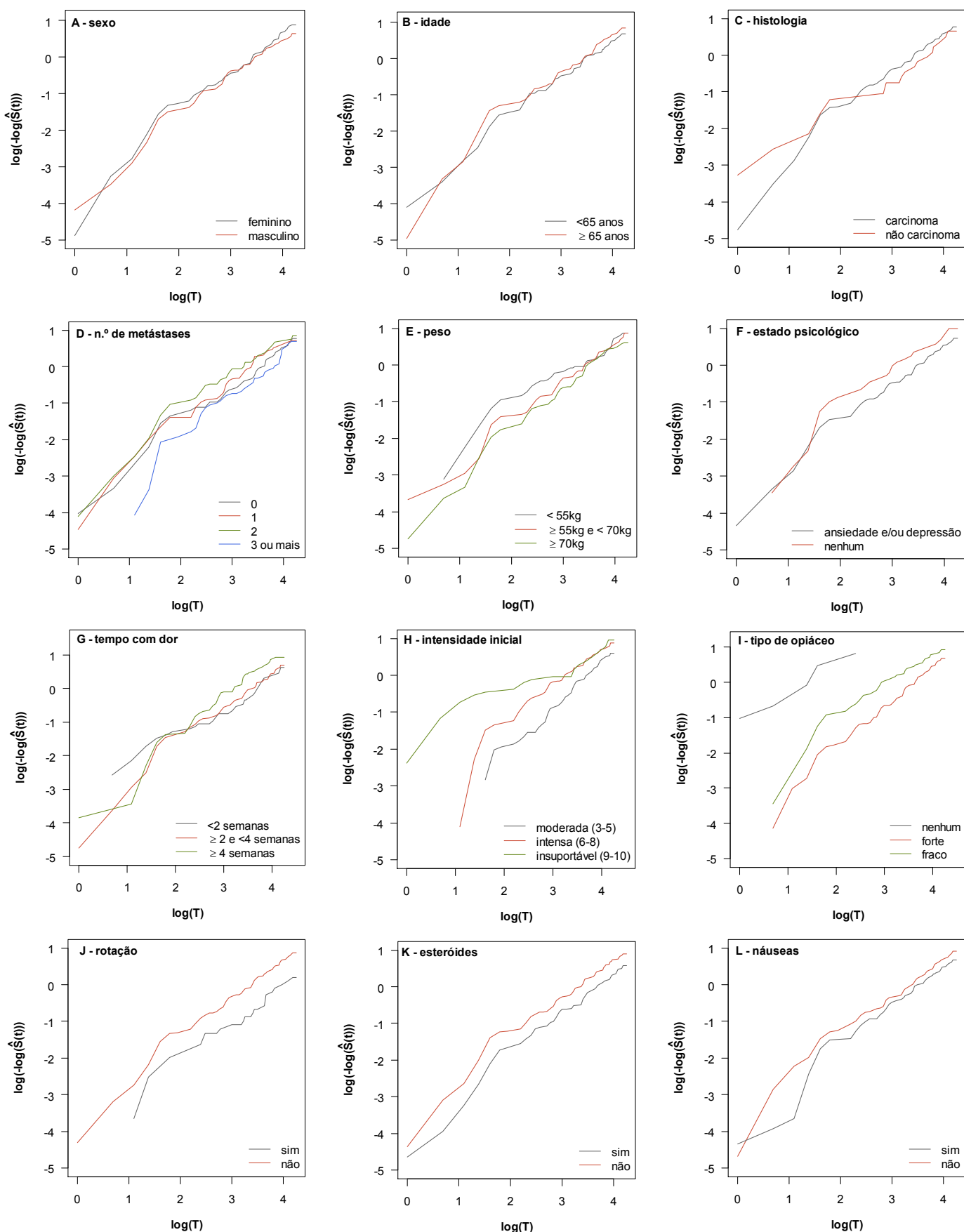


Figura 5.3.7. Linearizações na escala de probabilidade Weibull da função de sobrevivência estratificada pelas covariáveis retidas em weib1 e weib2. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases, E – Peso, F – Estado psicológico, G – Tempo com dor, H – Intensidade inicial, I – Tipo de opiáceo, J – Rotação, K – Esteróides, L – Náuseas e M – Tratamento. (continua)

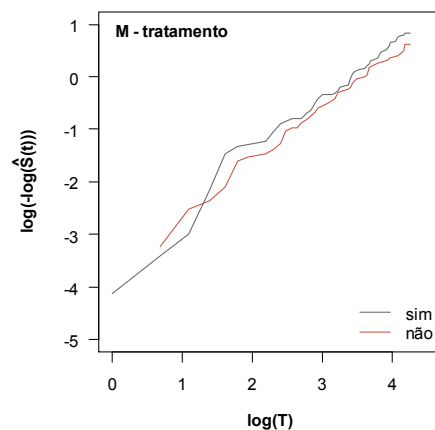
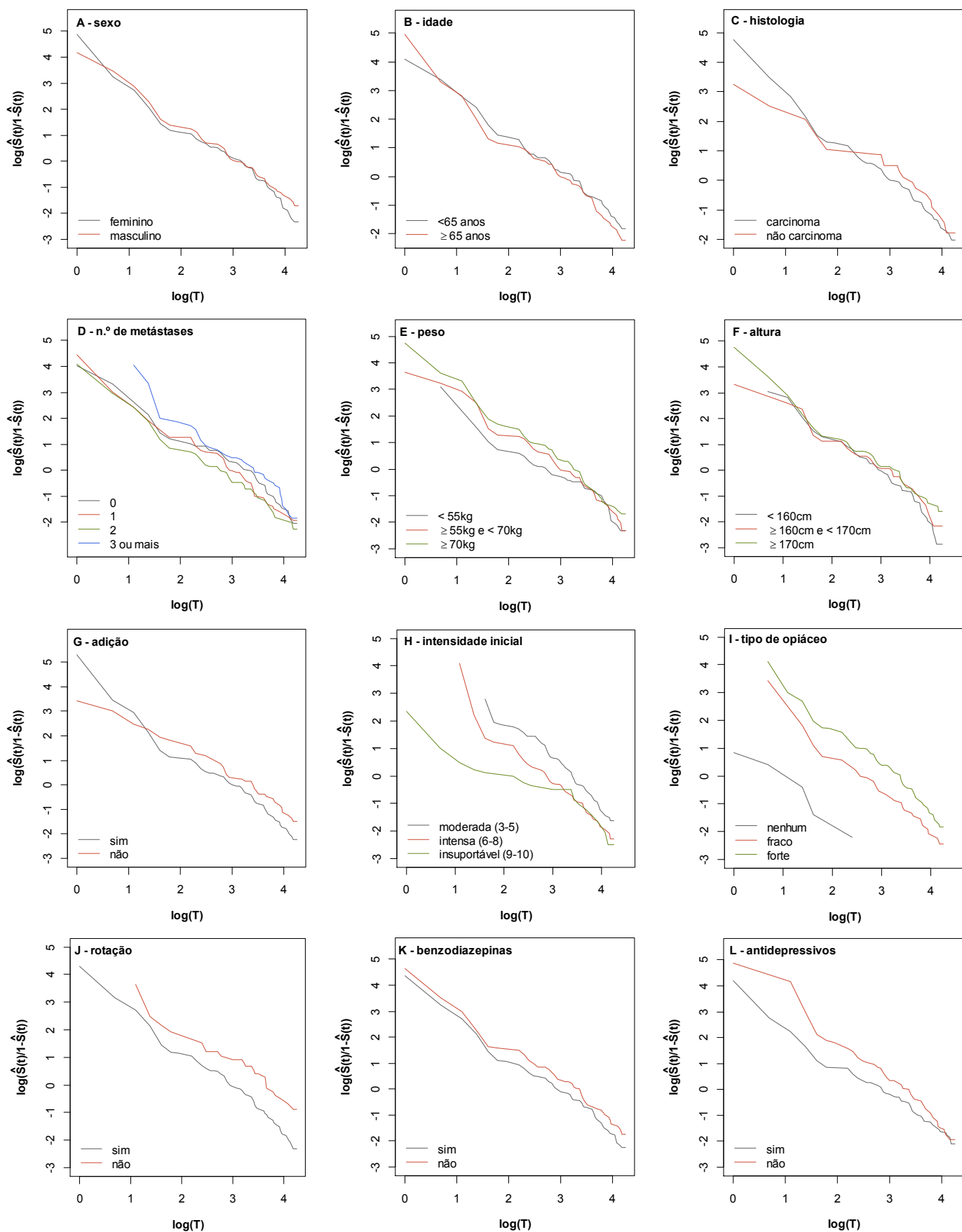
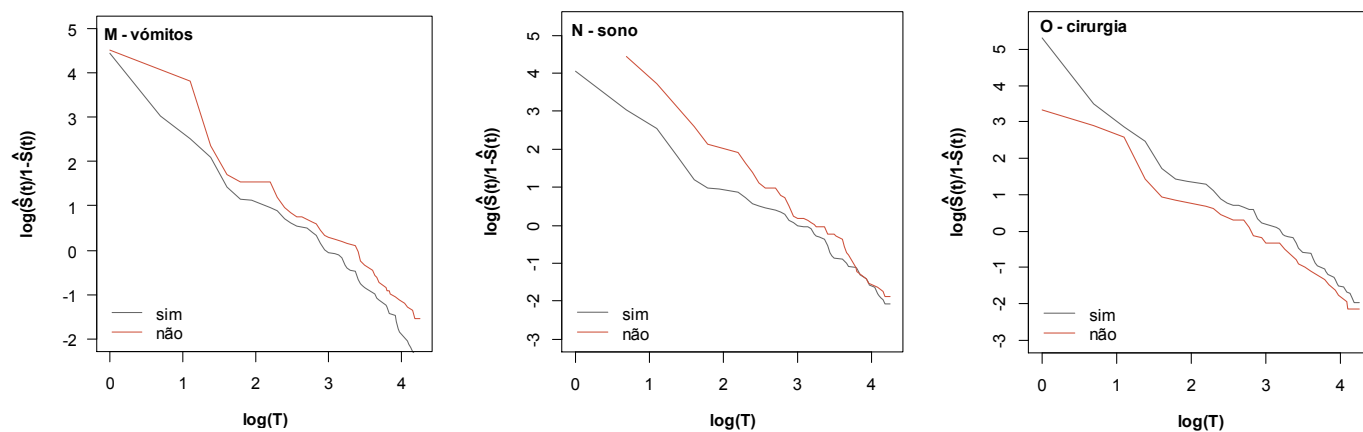


Figura 5.3.7. Linearizações na escala de probabilidade Weibull da função de sobrevivência estratificada pelas covariáveis retidas em weib1 e weib2. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases, E – Peso, F – Estado psicológico, G – Tempo com dor, H – Intensidade inicial, I – Tipo de opiáceo, J – Rotação, K – Esteróides, L – Náuseas e M – Tratamento. (continuação)



**Figura 5.3.8.** Linearizações na escala de probabilidade log-logística da função de sobrevivência estratificada pelas covariáveis retidas em loglog1 e loglog2. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases, E – Peso, F – Altura, G – Adição, H – Intensidade inicial, I – Tipo de opiáceo, J – Rotação, K – Benzodiazepinas, L – Antidepressivos, M – Vômitos, N – Sono e O – Cirurgia. (continua)





**Figura 5.3.8.** Linearizações na escala de probabilidade log-logística da função de sobrevivência estratificada pelas covariáveis retidas em loglog1 e loglog2. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases, E – Peso, F – Altura, G – Adição, H – Intensidade inicial, I – Tipo de opiáceo, J – Rotação, K –Benzodiazepinas, L – Antidepressivos, M – Vômitos, N – Sono e O – Cirurgia. (continuação)

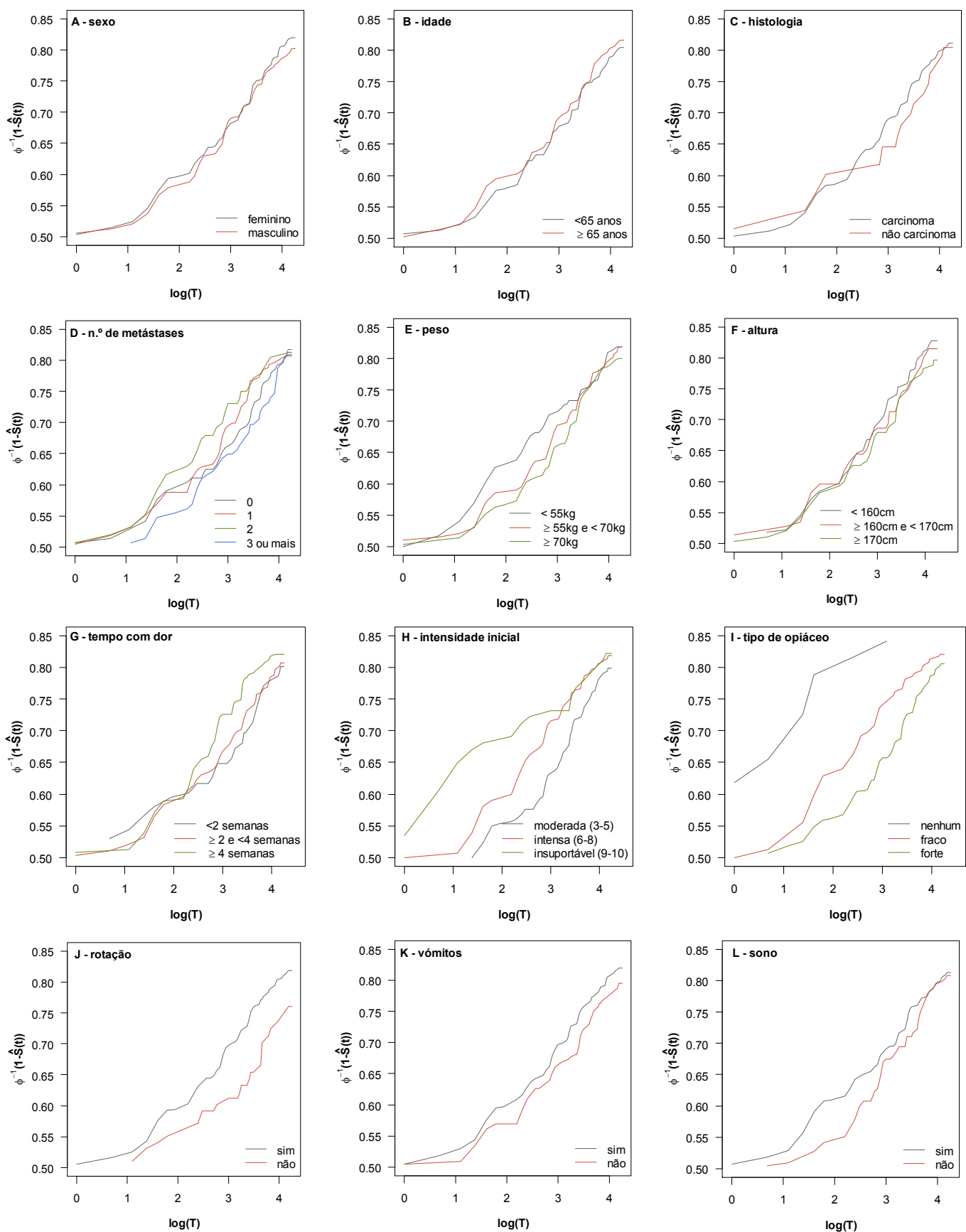


Figura 5.3.9. Linearizações na escala de probabilidade log-normal da função de sobrevivência estratificada pelas covariáveis retidas em Lognorm1 e Lognorm2. A – Sexo, B – Idade, C –Histologia, D – Número de metástases, E – Peso, F – Altura, G – Tempo com dor, H – Intensidade inicial, I – Tipo de opiáceo, J – Rotação, K – Vômitos e L – Sono.

### 5.3.3 Colinearidade

Avaliar a existência de multicolinearidade entre as covariáveis incluídas num modelo é essencial, já que a sua existência dificulta a estimação robusta dos coeficientes de regressão de variáveis correlacionadas, especialmente se as correlações forem muito fortes (Vittinghoff 2005). Foram adoptadas duas metodologias para averiguar a ocorrência de colineariedade, o *VIF* e uma análise classificatória hierárquica.

No que se refere ao *VIF*, Harrell (2001) chama a atenção para o facto de este índice não ser muito informativo no caso em que as variáveis estão algebricamente relacionadas (por exemplo, altura e altura<sup>2</sup>), o que se verifica nos modelos em análise (Tabela 5.3.1). Do ponto de vista da sua interpretação, consideram-se como problemáticos valores *VIF* superiores a 10 (Vittinghoff 2005). Na referida tabela, é possível verificar que só se obtiveram valores superiores a 5 em variáveis relacionadas algebricamente, o que indicia que a colinearidade não estará a influenciar demasiado as estimativas dos modelos.

A análise classificatória hierárquica realizada é consistente com os resultados obtidos com o *VIF* (Figura 5.3.10, Figura 5.3.11, Figura 5.3.12, Figura 5.3.13, Figura 5.3.14 e Figura 5.3.15), verificando-se que os valores de similaridade entre as covariáveis são todos próximos de zero, com excepções para variáveis relacionadas algebricamente ou para categorias de uma mesma variável (por exemplo, *Tipo de opiáceo “forte”* e *Tipo de opiáceo “fraco”*). Note-se que alguns dos modelos (loglog2 e lognorm2) incluem transformações das variáveis *Peso* e *Altura*, duas variáveis que tendem a estar muito correlacionadas. No entanto, na população em estudo tal não se verifica, pelo que a inclusão simultânea das duas variáveis não acarreta problemas de colinearidade.

Tabela 5.3.1. *VIF* das covariáveis de cada um dos modelos em análise.

Variável	weib1	weib2	loglog1	loglog2	lognorm1	lognorm2
Sexo <sub>masculino</sub>	1,11	1,11	1,07	1,94	1,05	1,78
Idade	1,10	1,12	1,12	1,34	1,07	1,25
Histologia <sub>não carcinoma</sub>	1,12	1,14	1,11	1,15	1,11	1,13
N.º de metástases	24,23	25,21	21,03	21,79	20,29	20,38
N.º de metástases <sup>2</sup>	124,54	130,95	109,75	110,06	103,58	103,37
N. de metástases <sup>3</sup>	54,47	57,79	48,57	48,31	45,73	45,56
Peso	47,96	51,23				
Peso <sup>2</sup>	48,14	51,41				
Log(Peso)			1,05	1,21	1,02	1,15
Altura				682,03		693,78
Altura <sup>2</sup>				674,91		688,50
Adição				1,28		
Estado psicológico		1,12				
Tempo com dor		1,09			1,07	1,07
Intensidade inicial	1,08	1,13	1,17	1,29	1,13	1,16
Tipo de opiáceo <sub>forte</sub>	5,14	5,33	5,58	5,78	6,01	6,05
Tipo de opiáceo <sub>fraco</sub>	5,07	5,17	5,37	5,56	5,81	5,89
Rotação	1,19	1,18	1,11	1,12	1,09	1,10
Esteróides		1,16				
Benzodiazepinas			1,06	1,07		
Antidepressivos				1,18		
Náuseas	1,10	1,10				
Vómitos				1,08		1,05
Sono			1,07	1,08	1,08	1,08
Tratamento	1,14	1,16				
Cirurgia				1,19		

As variáveis *Sexo*, *Histologia* e *Tipo de opiáceo* são categóricas com classes de referência “feminino”, “carcinoma” e “nenhum”, respectivamente. As variáveis *Adição*, *Estado psicológico*, *Rotação*, *Esteróides*, *Benzodiazepinas*, *Antidepressivos*, *Náuseas*, *Vómitos*, *Sono*, *Tratamento* e *Cirurgia* são binárias, pelo que a referência é não ter a característica. As restantes variáveis são numéricas.

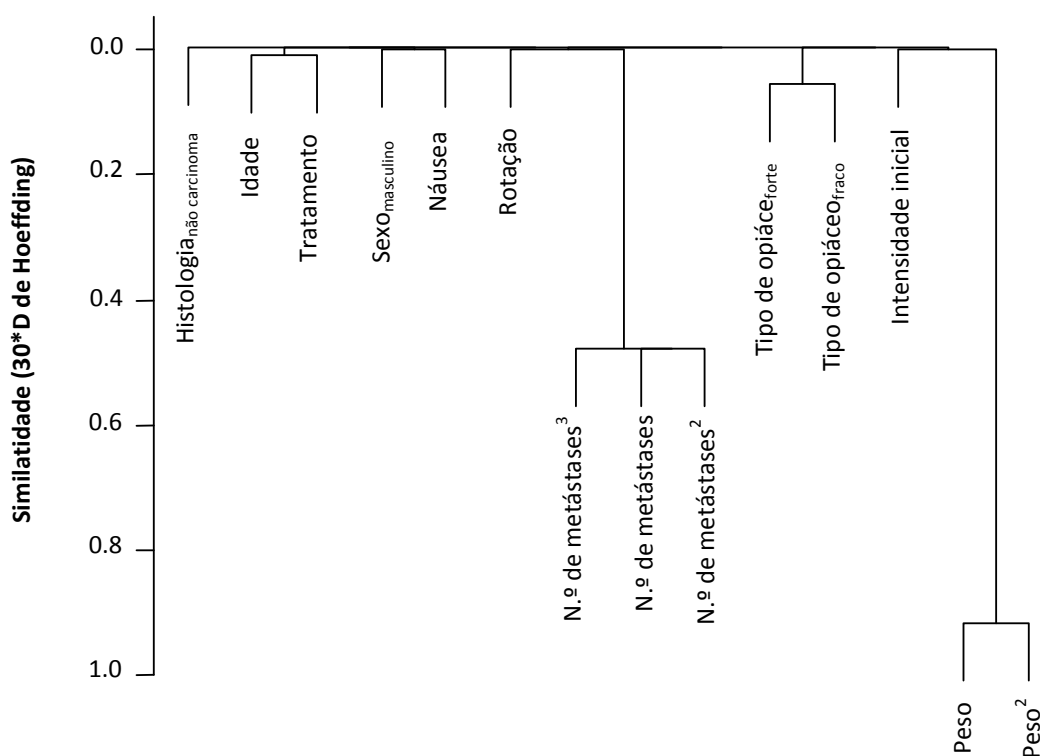


Figura 5.3.10. Dendrograma de uma análise classificatória hierárquica dos preditores do modelo weib1, usando o D de Hoeffding como medida de similaridade.

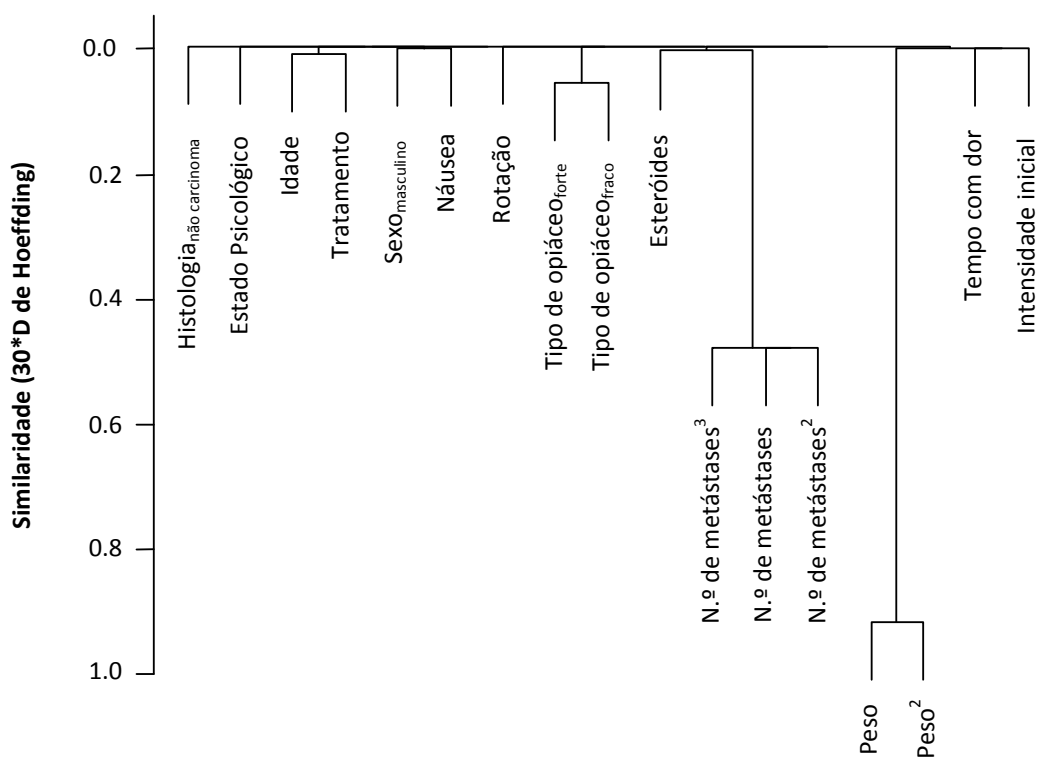


Figura 5.3.11. Dendrograma de uma análise classificatória hierárquica dos preditores do modelo weib2, usando o D de Hoeffding como medida de similaridade.

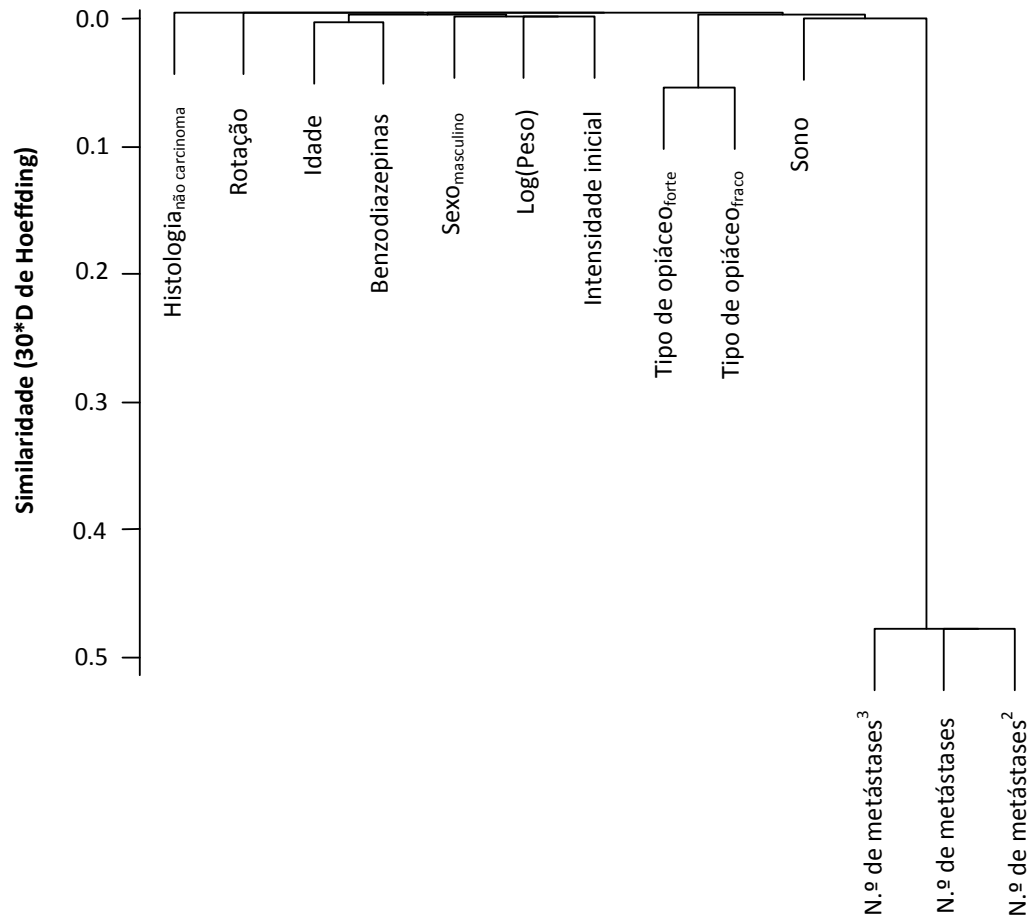


Figura 5.3.12. Dendrograma de uma análise classificatória hierárquica dos preditores do modelo loglog1, usando o D de Hoeffding como medida de similaridade.

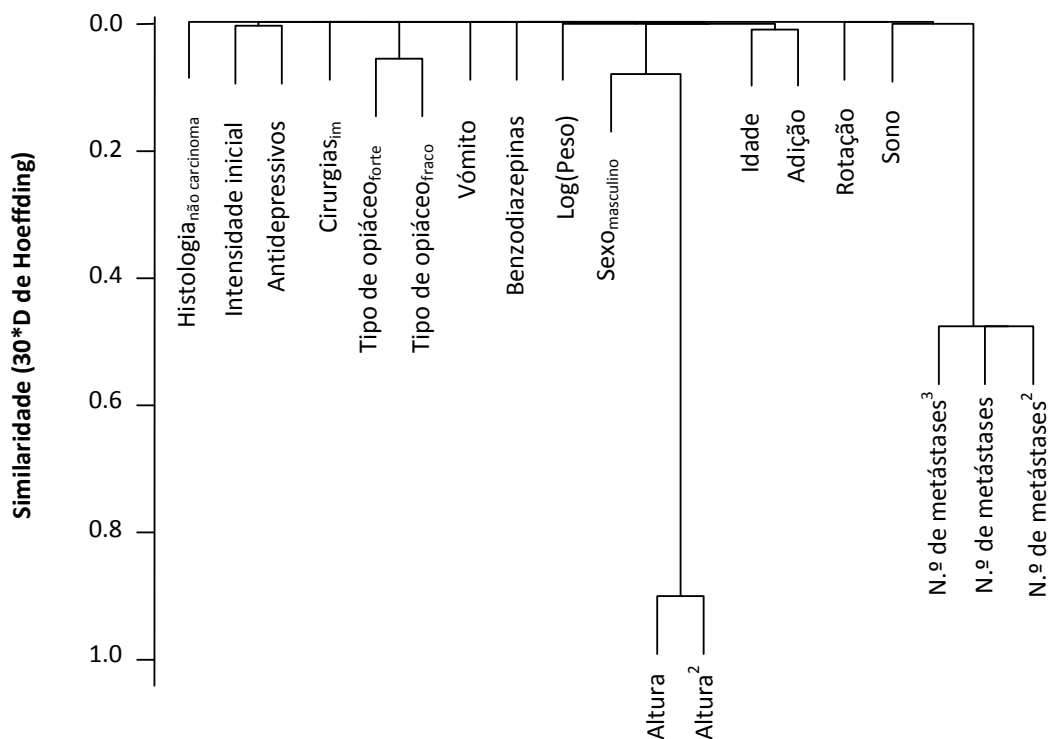


Figura 5.3.13. Dendrograma de uma análise classificatória hierárquica dos preditores do modelo loglog2, usando o D de Hoeffding como medida de similaridade.

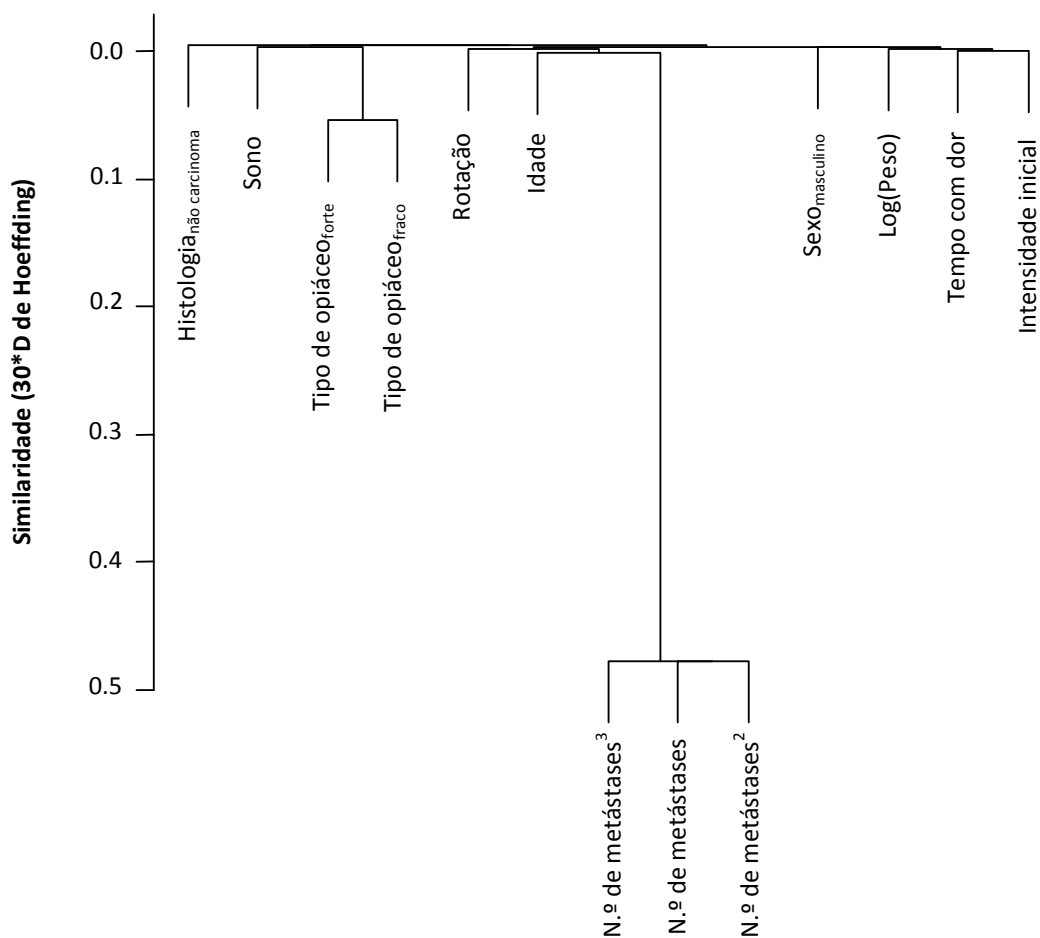


Figura 5.3.14. Dendrograma de uma análise classificatória hierárquica dos preditores do modelo lognorm1, usando o D de Hoeffding como medida de similaridade.

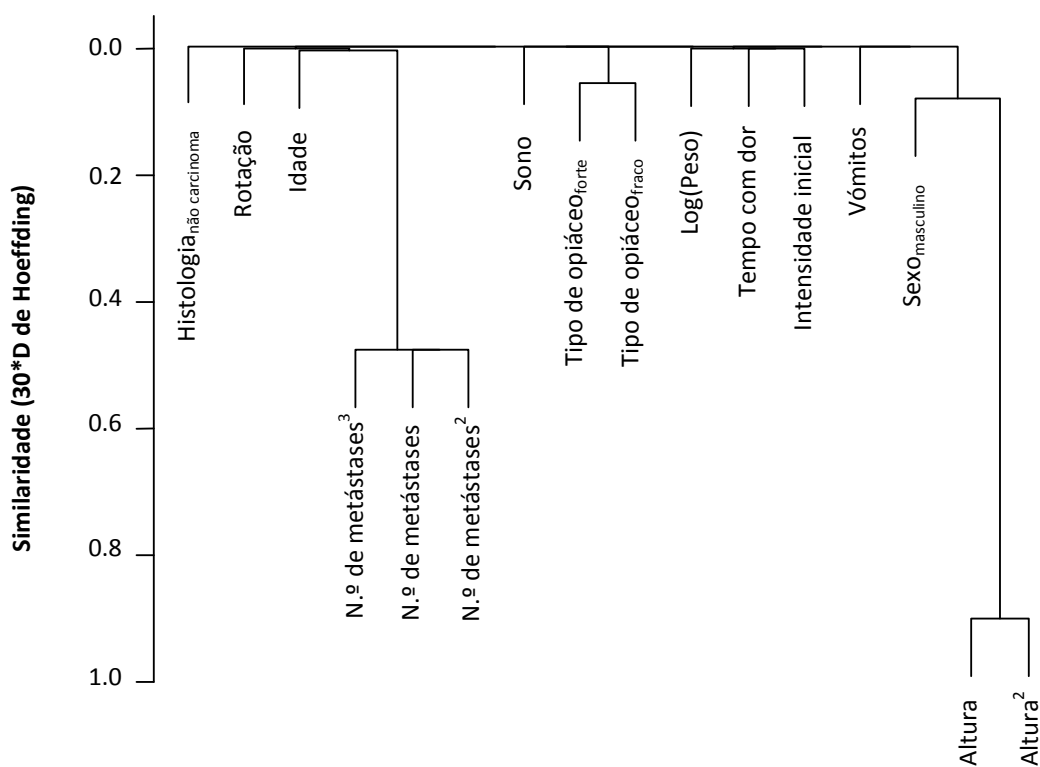


Figura 5.3.15. Dendrograma de uma análise classificatória hierárquica dos preditores do modelo lognorm2, usando o D de Hoeffding como medida de similaridade.

## 5.4 CAPACIDADE PREDITIVA E VALIDAÇÃO

### 5.4.1 Avaliação global da capacidade preditiva

A avaliação global da capacidade preditiva dos 6 modelos em análise baseou-se em 3 medidas, o  $R^2$  de Nagelkerke, o  $V$  de Schemper e Henderson e o score de Brier. Para estas 3 medidas apresentam-se os valores aparentes (calculados na amostra original) e valores corrigidos para o optimismo, obtidos como descrito na secção 4.6.2.

O  $R^2$  de Nagelkerke aparente variou entre 0,23 e 0,32 e o corrigido entre 0,09 e 0,20, verificando-se, assim, a ocorrência de algum optimismo. A variabilidade explicada, de acordo com o  $R^2$ , é, assim, máxima no modelo de distribuição log-logística obtido com nível de significância igual a 0,1 (loglog2), com um valor aparente de 0,32 e um valor corrigido de 0,20 (Tabela 5.4.1). Os resultados obtidos para a medida de variabilidade explicada desenvolvida por Schemper e Henderson são consistentes com os resultados obtidos com o  $R^2$ , com valores máximos para o modelo loglog2. De notar que os resultados do modelo lognorm2 são praticamente equivalentes aos do modelo loglog2, pelo que correspondem aos modelos que, atendendo a estas medidas, apresentam maior capacidade preditiva.

Do ponto de vista absoluto, refere-se que os valores obtidos são relativamente baixos, o que não é incomum em modelos de sobrevivência. De facto, nestes modelos, valores para a variabilidade explicada substancialmente inferiores a 0,5 são comuns (Schemper 1990). Obter valores de 1 ou muito próximos de 1 é muito improvável, dado que significaria que o modelo estaria a prever o tempo exacto até ocorrência do evento para cada indivíduo (para qualquer grau de precisão em que o tempo de sobrevivência foi definido, dias, por exemplo) (The Fibrogen Studies Collaboration 2009).

**Tabela 5.4.1. Resultados das medidas de variabilidade explicada,  $R^2$  e  $V$ , para os modelos em análise.**

Modelo	$R^2$		$V$	
	original	corrigido	original	corrigido
Weib1	0,232	0,090	0,154	0,065
Weib2	0,263	0,122	0,178	0,089
Loglo1	0,279	0,162	0,182	0,106
Loglog2	0,319	0,203	0,202	0,124
Lognorm1	0,280	0,174	0,176	0,104
Lognorm2	0,310	0,202	0,194	0,121



Ainda no que respeita à avaliação da capacidade preditiva global dos modelos, apresentam-se gráficos com os valores do score de Brier para todos os dias entre 1 e 70 (Figura 5.4.1). Uma vez mais, são apresentados os valores originais assim como os valores corrigidos para o optimismo. O score de Brier varia entre 0 (predição perfeita do estatuto de sobrevivência) e 0,25 (valor obtido quando todas as predições da função de sobrevivência são 0,5), indicando que a capacidade preditiva dos modelos não é boa entre, aproximadamente, os dias 10 e 50. Apesar de relativamente elevados, os valores obtidos não são incomuns em modelos de prognóstico de sobrevivência (Graf *et al.* 1999; May *et al.* 2004).

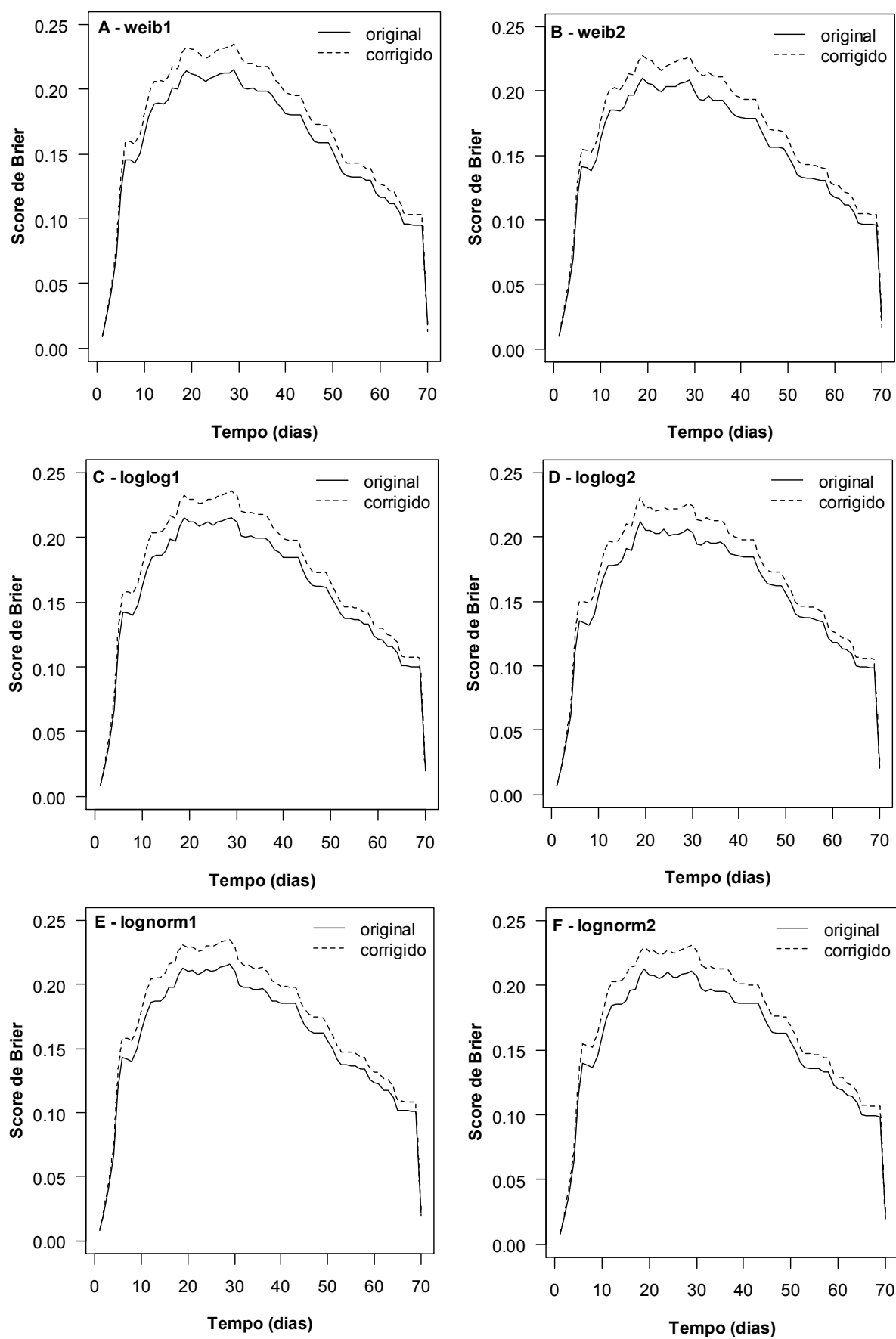


Figura 5.4.1. Score de Brier, calculado para tempos entre 1 e 70 dias, para os 6 modelos em análise. A – weib1, B – weib2, C – loglog1, D – loglog2, E – lognorm1 e F – lognorm2.

### 5.4.2 Discriminação

No que respeita à capacidade de distinguir doentes com prognósticos distintos, foram calculadas duas medidas distintas, o índice  $C$  de Harrell e a medida  $D$  de Royston e Sauerbrei (Tabela 5.4.2). O modelo loglog2 e o modelo lognorm2 são os que apresentam valores para  $C$  mais elevados, tanto no que se refere aos valores obtidos na amostra original como nos corrigidos com as amostras *bootstrap*, ainda que os valores de lognorm2 sejam ligeiramente superiores. Relativamente à apreciação absoluta dos valores obtidos, os resultados sugerem que a capacidade de discriminação destes modelos não é muito boa, já que foi obtido um valor corrigido máximo de 0,65, em que 0,5 indica associação aleatória.

Já no que se refere à medida  $D$ , foi obtido um valor máximo para o modelo loglog2 (1,955), indicando ser este o modelo que possibilita melhor separação entre doentes com tempos curtos e longos até estabilizar a dor. A este modelo segue-se o modelo loglog1, verificando-se que os restantes têm valores bastante mais próximos de zero (sem separação).

Entre estas duas medidas favorece-se o  $D$ , por ser considerado que o melhor indicador de utilidade de um modelo é a separação entre grupos com prognósticos distintos, o que é quantificado através da estatística  $D$  (Altman 2009).

**Tabela 5.4.2.** Valores obtidos das medidas  $C$  de Harrell e  $D$  de Royston e Sauerbrei para os modelos desenvolvidos.

	$C$		$D$	
	original	corrigido	original	corrigido
weib1	0,663	0,618	0,968	0,470
weib2	0,677	0,630	1,095	0,590
loglog1	0,676	0,632	1,813	1,230
loglog2	0,687	0,642	1,955	1,361
lognorm1	0,679	0,636	0,995	0,707
lognorm2	0,690	0,646	1,044	0,744

O grau de separação entre grupos com diferentes prognósticos foi também avaliado graficamente. Os valores do preditor linear de cada doente foram ordenados de forma crescente, tendo sido utilizados para dividir os doentes em 3 grupos. Após a obtenção dos 3 grupos, foi calculada a média das funções de sobrevivência de cada grupo. Ou seja, para cada

tempo,  $t = 1, 2, \dots, 70$ , foi obtida uma média das curvas de sobrevivência (Figura 5.4.2). Dos grupos criados, o grupo 1 inclui os doentes com melhor prognóstico (tempos até controlar a dor estimados mais curtos), o grupo 2 os doentes com prognóstico intermédio e o grupo 3 os doentes com tempos estimados mais longos.

As representações gráficas da Figura 5.4.2 sugerem que a discriminação nos modelos obtidos é razoável. No entanto, esta avaliação da discriminação é realizada na amostra original, pelo que é susceptível ao optimismo. A comparação dos modelos não é fácil, ainda que a separação das curvas pareça ser melhor nos modelos obtidos com nível de significância de 0,1, relativamente aos obtidos com nível de significância de 0,05, e melhor nos modelos em que se assumem distribuições log-logística ou log-normal para o tempo até controlar a dor. Note-se, ainda, que a separação das curvas é pior para tempos mais longos.

### 5.4.3 Calibração

A calibração dos modelos, ou seja, o viés dos modelos desenvolvidos, foi avaliada por inspecção gráfica, através da Figura 5.4.2 e da Figura 5.4.3. Na Figura 5.4.2, a calibração é avaliada através da estratificação da curva de sobrevivência em tercís e na Figura 5.4.3 apresentam-se gráficos de calibração. Na primeira figura interessa avaliar a distância entre as estimativas de KM e os ajustamentos dos modelos. De modo geral, a calibração é pior para tempos mais longos, sendo difícil determinar qual o modelo melhor calibrado. Os gráficos apresentados mostram que, independentemente do ajustamento seleccionado, a curva dos doentes do grupo 1, aqueles com melhor prognóstico, está a subestimar os tempos até controlar a dor deste grupo, especialmente nos tempos mais longos. Por outro lado, é possível inferir que a inclusão de mais covariáveis favorece a capacidade preditiva aparente dos modelos, já que o modelo weib2 (Figura 5.4.2B) parece ajustar-se melhor aos dados que weib1 (Figura 5.4.2A), loglog2 (Figura 5.4.2D) que loglog1 (Figura 5.4.2C) e lognorm 2 (Figura 5.4.2F) que lognorm1 (Figura 5.4.2E).

O declive de calibração de um modelo avaliado com a amostra que lhe deu origem é 1 (Harrell 2001), pelo que os resultados da Figura 5.4.3 não são inesperados. Mais interessante é estimar o declínio no declive quando aplicado a dados diferentes, ou seja, o factor de contracção (Tabela 5.4.3). Esta estimativa do declive de calibração é uma quantificação do optimismo presente na amostra. Harrell e colaboradores referem que, se for, por exemplo, inferior a 0,85,

começa a haver motivos para preocupação (Harrell *et al.* 1996). Neste contexto, os valores apresentados são relativamente baixos, sendo mais baixos nos modelos Weibull relativamente aos modelos log-logísticos ou log-normais. Nestes últimos, verifica-se que a introdução de um maior número de covariáveis aumenta o optimismo, já que o valor obtido para o modelo loglog1 (0,839) é superior ao obtido para o modelo loglog2 (0,806) e o obtido para o modelo lognorm1 (0,837) é superior ao obtido para o modelo lognorm2 (0,810). O modelo loglog2, aquele que parece apresentar maior capacidade preditiva, apresenta um valor ligeiramente inferior ao do modelo lognorm2 (Tabela 5.4.3).

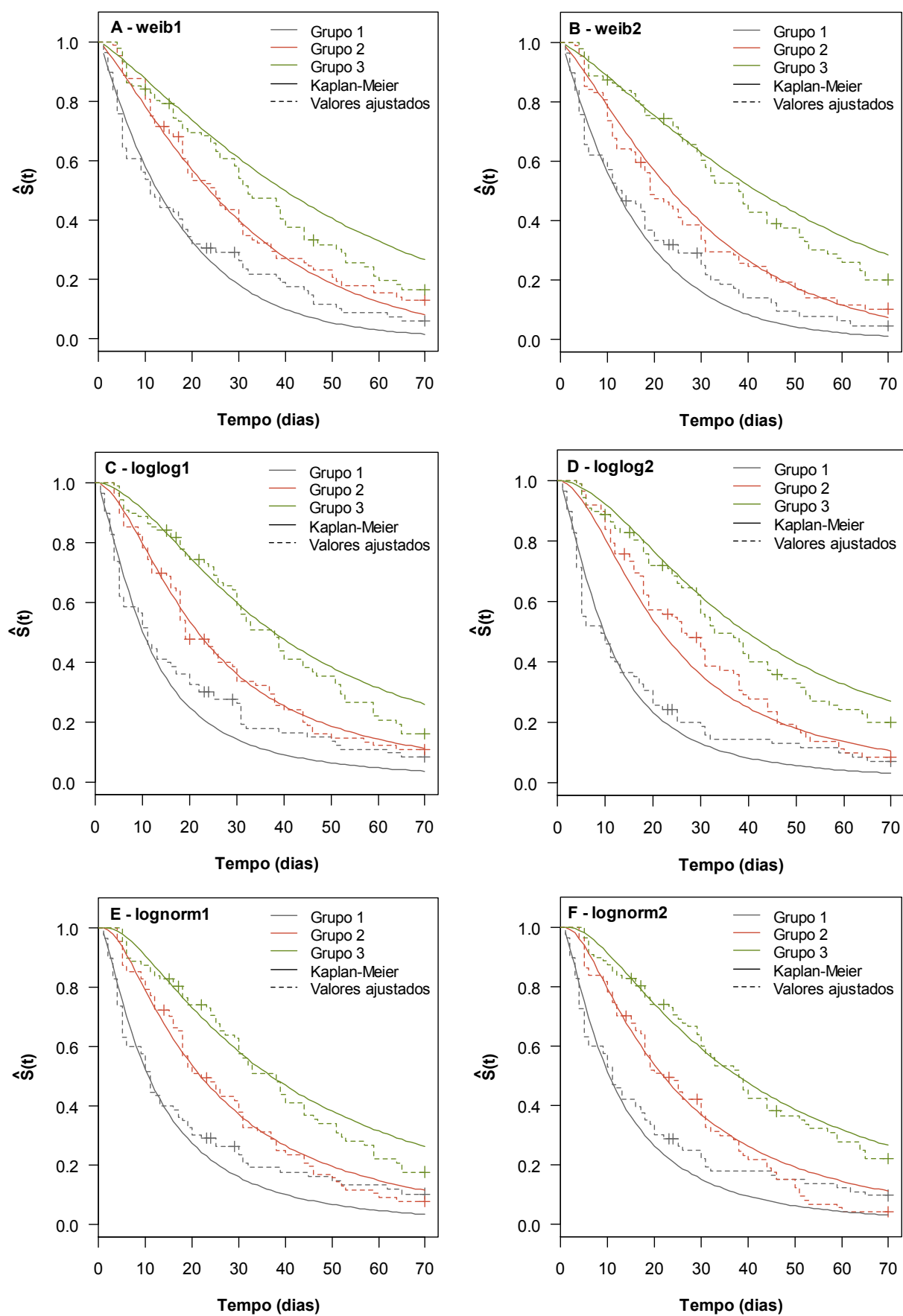


Figura 5.4.2. Ajustamentos, considerando 3 grupos de prognóstico correspondentes a tercis do preditor linear, para os modelos em análise. A – weib1, B – weib2, C – loglog1, D – loglog2, E – lognorm1 e F – lognorm2.

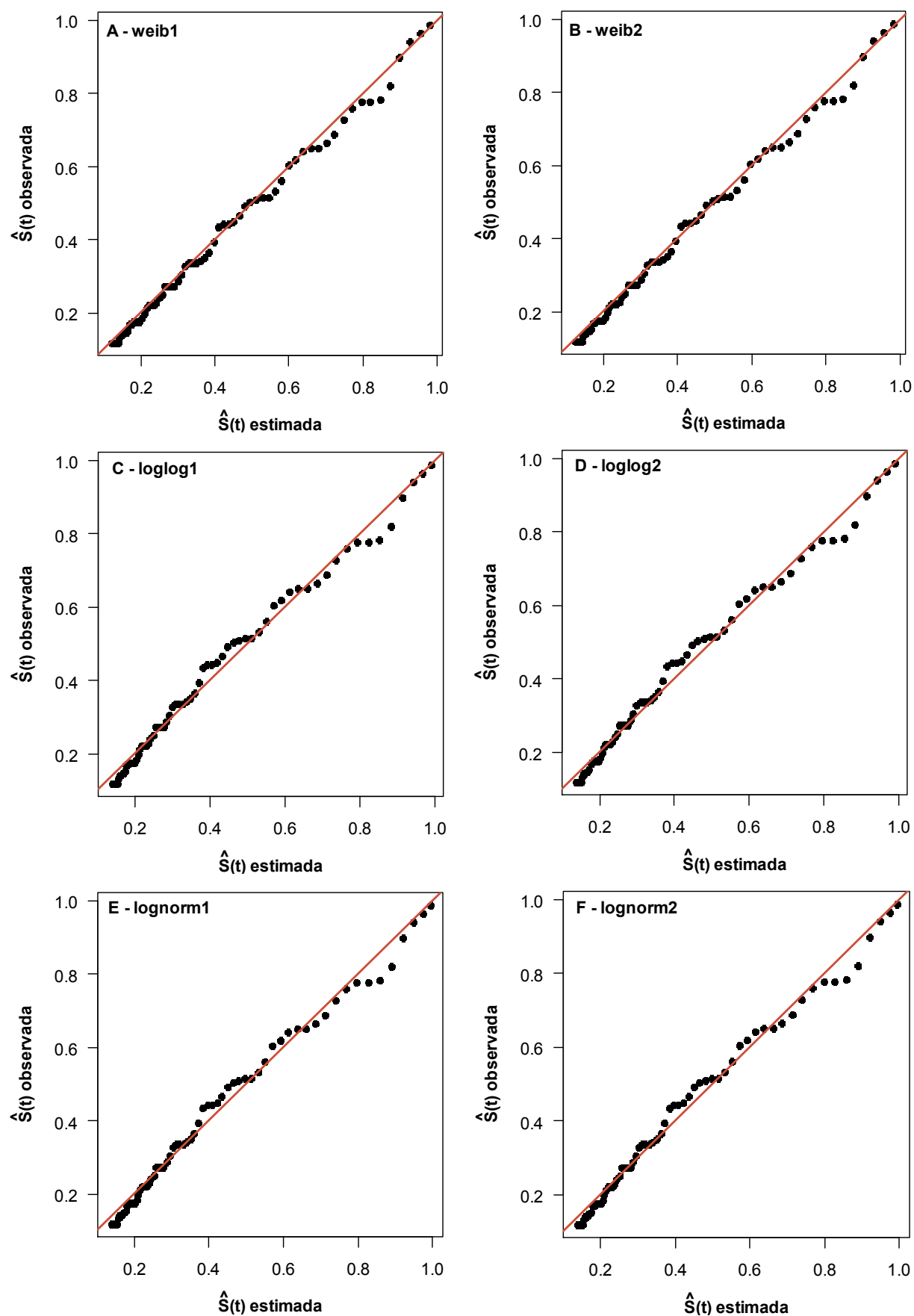


Figura 5.4.3. Gráficos de calibração para os modelos em análise. A – weib1, B – weib2, C – loglog1, D – loglog2, E – lognorm1 e F – lognorm2.

Tabela 5.4.3. Factores de contracção para os modelos em análise.

Modelo	$\hat{\gamma}$
weib1	0,791
weib2	0,780
loglog1	0,838
loglog2	0,806
lognorm1	0,837
lognorm2	0,818

## 5.5 ÍNDICE DE PROGNÓSTICO

Os modelos loglog2 e lognorm2 foram os que demonstraram melhor desempenho comparativamente aos restantes modelos, nomeadamente no que se refere à análise dos resíduos, à avaliação global da capacidade preditiva e à sua capacidade de discriminação. Destes, o modelo loglog2 foi ligeiramente superior na maioria das medidas avaliadas, em particular no que se refere à medida  $D$  de Royston e Sauerbrei. Neste contexto, foi o modelo seleccionado para construir o índice de prognóstico. Os coeficientes do modelo loglog2 foram apresentados na Tabela 5.2.3.

Na Figura 5.5.1 apresentam-se os efeitos individuais de cada uma das covariáveis do modelo loglog2 no tempo até controlar a dor oncológica, ou seja, a exponenciação dos coeficientes apresentados na Tabela 5.2.3. Uma vez que a unidade adoptada para a variável *Altura* foi o metro, o efeito estimado é muito grande, dado que o modelo está a estimar o efeito da variação de 1m na altura de um doente no tempo até controlar a dor. Por este motivo, e de forma a conceder poder discriminatório à figura em questão, o eixo foi truncado no valor 4,5. Estimar o efeito da variação de 1m na altura não tem qualquer valor prático. A sua interpretação não faz sentido, dado que a grande maioria dos portugueses adultos mede entre 1,50m e 1,80m. E, de facto, a variação da altura abrangida na base de dados é de apenas 11 centímetros (1,57m-1,68m). Neste contexto, fará mais sentido estimar, por exemplo, o efeito do aumento de 1cm num doente com altura igual a 1,60m no tempo até controlar a dor, o que corresponde à quantidade  $\exp(43,3392 * 1,61 - 13,4016 * 1,61^2) / \exp(43,3392 * 1,60 - 13,4016 * 1,60^2) = 1,0032$ .



Das covariáveis que constituem o preditor linear do modelo loglog2, umas têm um efeito positivo, aumentando o tempo até controlar a dor, nomeadamente ser homem, ter um tumor com uma histologia diferente de carcinoma, ter peso elevado, ser dependente de tabaco e/ou álcool e/ou de outro tipo de substâncias com implicação no quadro tóxico, intensidade inicial da dor elevada, tomar opiáceos, em particular fortes, já ter realizado rotação de opiáceos, necessitar de benzodiazepinas e antidepressivos e ter sono e vômitos. No entanto, destas, a variável *Sexo*, *Histologia*, *Benzodiazepinas* e *Sono* não têm um efeito significativamente diferente de 1 quando considerado um nível de significância de 0,05. Pelo contrário, ter idade avançada e ter sido sujeito a cirurgia tendem a diminuir o tempo até à estabilização da dor, ainda que nenhum dos efeitos tenha significado estatístico ao nível de significância referido (Tabela 5.2.3, Figura 5.5.1).

Na Figura 5.5.2, apresenta-se a função de sobrevivência e a função de risco para valores particulares da intensidade inicial da dor. Na Figura 5.5.3 e na Figura 5.5.4, apresentam-se representações gráficas análogas para a variável *Tipo de opiáceo* e *Rotação*, respectivamente. Nestas figuras é possível verificar uma grande separação entre as curvas.

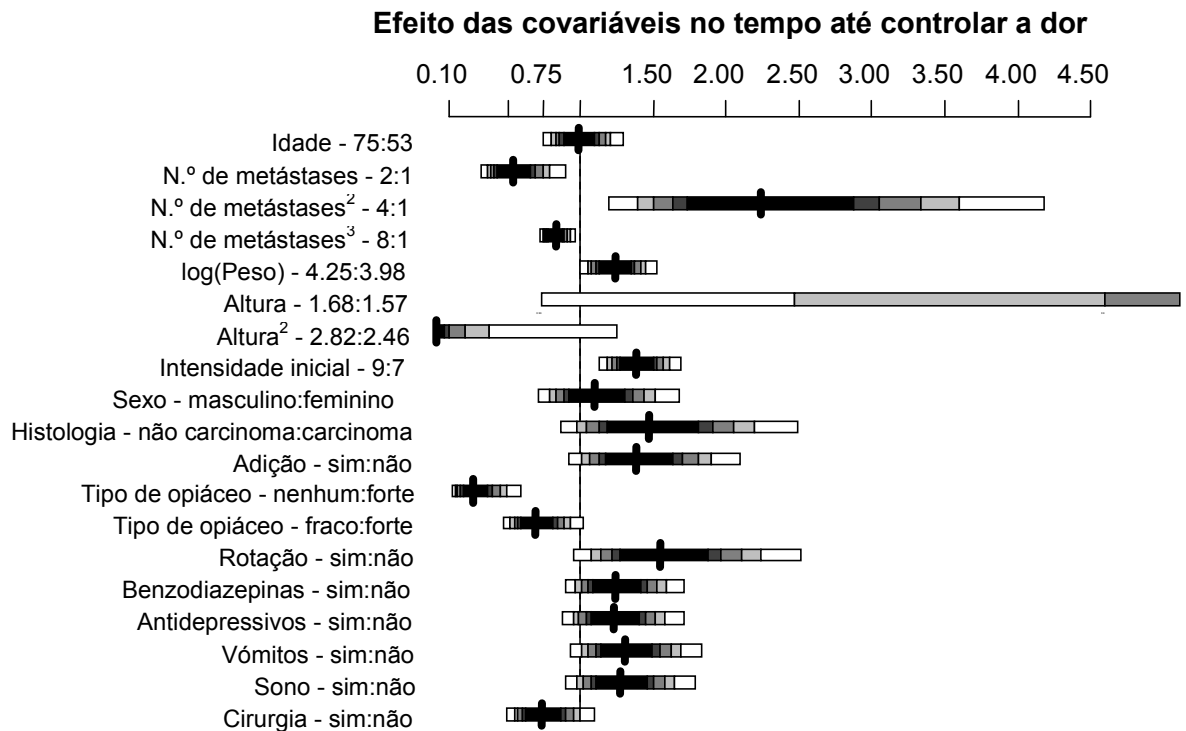


Figura 5.5.1 Efeito das covariáveis incluídas no modelo loglog2 no tempo até controlar a dor oncológica. O limite das barras horizontais corresponde ao limite de intervalos de confiança a 70% e o traço a preto à estimativa pontual do efeito. O gradiente de cinzentos corresponde a vários intervalos de confiança, do mais claro para o mais escuro, nível de significância de 0,7, 0,8, 0,9, 0,95 e 0,99.

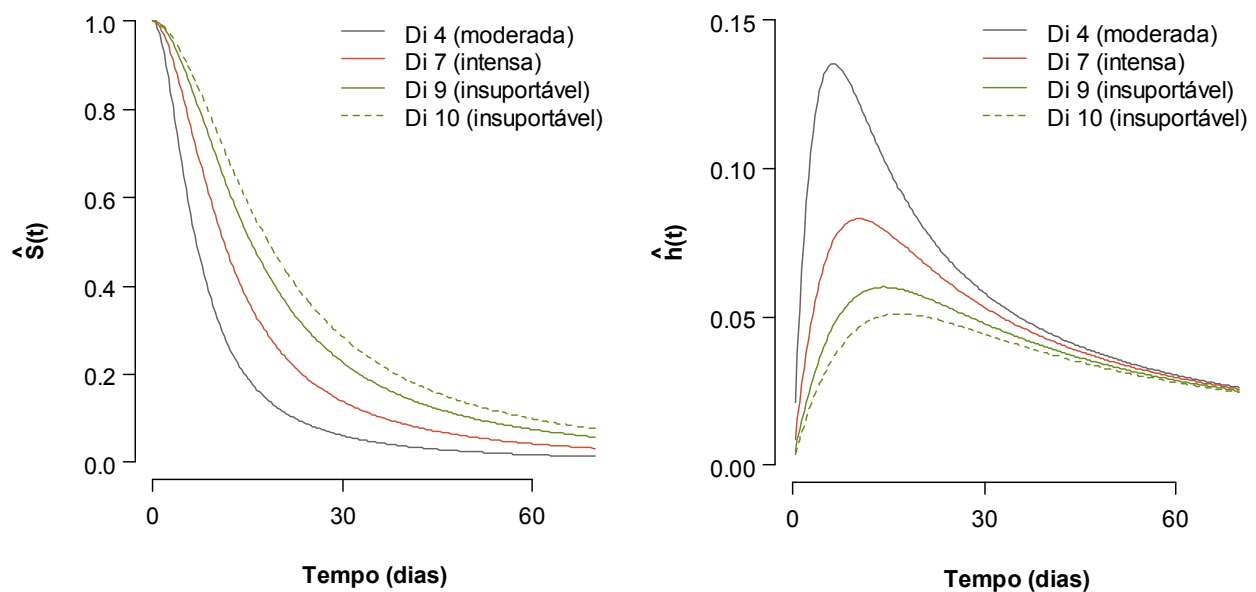


Figura 5.5.2 Função de sobrevivência e função de risco do modelo loglog2, considerando diferentes valores para a intensidade inicial da dor (Di). Ajustado para Sexo=feminino; Idade=66; Histologia=carcinoma; Número de metástases=1; log(Peso)=4,103; Altura=1,63; Adição=não; Tipo de opiáceo=forte; Rotação=não; Benzodiazepinas=não; Antidepressivos=não; Vômitos=não; Sono2=não; Cirurgia=não.

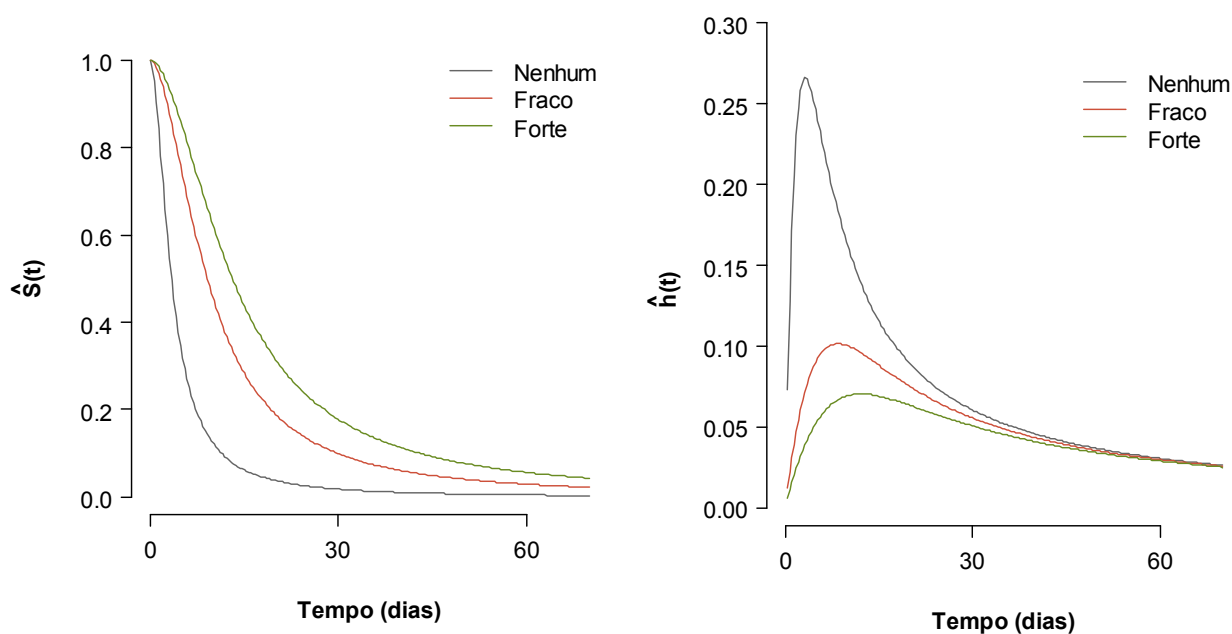


Figura 5.5.3 Função de sobrevivência e função de risco do modelo loglog2 para doentes que não tomam opiáceos, que tomam opiáceos fracos e que tomam opiáceos fortes. Ajustado para Sexo=feminino; Idade=66; Histologia=carcinoma; Número de metástases=1; log(Peso)=4,103; Altura=1,63; Adição=não; Intensidade inicial=8; Rotação=não; Benzodiazepinas=não; Antidepressivos=não; Vômitos=não; Sono=não; Cirurgia=não.

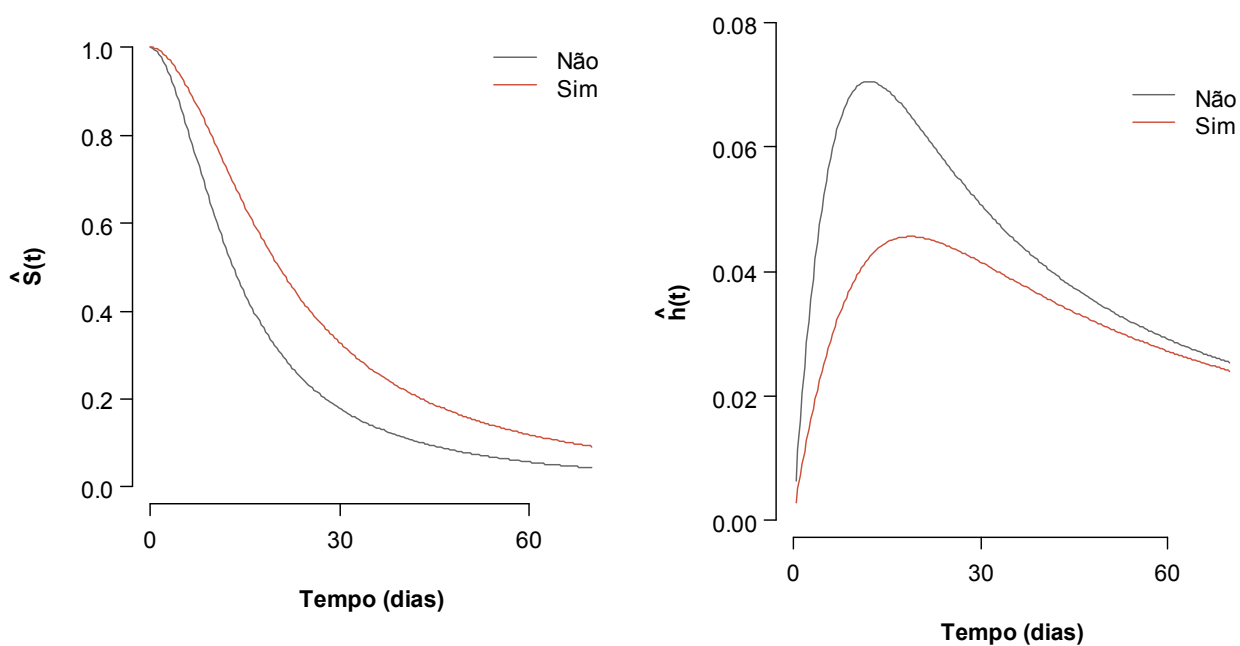


Figura 5.5.4 Função de sobrevivência e função de risco para doentes que fizeram e que não fizeram rotação de opiáceos. Ajustado para Sexo=feminino; Idade=66; Histologia=carcinoma; Número de metástases=1; log(Peso)=4,103; Altura=1,63; Adição=não; Intensidade inicial=8; Tipo de opiáceo=fortes; Benzodiazepinas=não; Antidepressivos=não; Vômitos=não; Sono=não; Cirurgia=não.

## 5.6 GRUPOS DE PROGNÓSTICO

A partir do índice de prognóstico, que corresponde ao preditor linear do modelo loglog2, podem obter-se grupos de prognóstico de várias formas. Não existe consenso relativamente ao número de grupos que devem ser criados nem relativamente à forma como devem ser seleccionados os pontos de corte (Altman 1998). Podem formar-se grupos considerando intervalos igualmente espaçados de probabilidade de sobrevivência, ou, na lógica de um modelo de tempo de vida acelerado, intervalos de tempos de vida igualmente espaçados (Figura 5.6.1), ou formar grupos com um número equivalente de doentes (Figura 5.6.2). No primeiro caso, os grupos mais extremos tenderão a ter poucos doentes, o que em algumas situações pode não ser aconselhável e, por seu lado, a escolha da segunda opção poderá afectar a separação dos grupos (Altman 2009; Steyerberg 2009).

Note-se que, neste trabalho em particular, o importante é a obtenção do índice de prognóstico, já que os pontos de corte podem ser ajustados facilmente *a posteriori*, de forma a permitir uma melhor adequabilidade à prática clínica.

O índice de prognóstico foi dividido em três grupos, por se entender ser um bom compromisso entre a necessidade clínica e o poder discriminatório do modelo que, sendo razoavelmente bom, não é excelente. Dado que o objectivo da criação destes grupos é a obtenção de uma escala de prioridades para o tratamento da dor, a divisão em dois grupos, estratégia já adoptada num dos índices de prognóstico existentes (Fainsinger *et al.* 2005), parece insuficiente. Por outro lado, atendendo às potenciais limitações do modelo no que se refere à discriminação, adoptar um número de grupos superior poderia verificar-se ineficaz. De facto, já foi considerada a criação de 3 grupos tanto o ESS-CP como o CPSS (Bruera *et al.* 1989; Hwang *et al.* 2002)

Por outro lado, optou-se por dar primazia à abordagem dos intervalos de tempos esperados igualmente espaçados. A justificação para tal prende-se unicamente com aspectos práticos do problema a solucionar, nada dependendo de critérios estatísticos. Uma vez que esta classificação poderá ser utilizada para seriar doentes numa lista de espera, interessa que a grupos com prioridade crescente correspondam grupos de dimensão decrescente. Corre-se, naturalmente, o risco de que para muitos doentes a ordem de chegada seja a forma de seriação, já que muitos ficarão classificados no grupo menos prioritário. Em contrapartida, garante-se, assumindo boa capacidade preditiva do modelo, que doentes com prognóstico

muito mau esperem muito pouco por uma consulta. No entanto, a aplicação, sem qualquer modificação desta estratégia de formação de grupos, teria pouco valor prático: considerando que o intervalo dos tempos estimados corresponde a (1,312; 95,67) dias, o grupo de pior prognóstico incluiria apenas cerca de 2,65% dos doentes. Por este motivo, implementou-se uma abordagem intermédia à Figura 5.6.2 e Figura 5.6.1, incluindo 20% dos doentes no grupo com pior prognóstico e os restantes 80% distribuídos equitativamente pelos restantes 2 grupos. Esta distribuição corresponde a pontos de corte nos dias 18 e 34 (Tabela 5.6.1).

Foram, assim, definidos os grupos IPD (Índice de Prognóstico da Dor), em que IPD1 é o grupo com melhor prognóstico, IPD2 tem prognóstico intermédio e IPD3 o grupo com prognóstico mais fraco (Tabela 5.6.1).

Na Figura 5.6.3, apresentam-se as curvas de sobrevivência (observadas e estimadas pelo modelo loglog2) para os 3 grupos definidos. Esta figura não é igual à Figura 5.4.2D, já que os grupos usados nesta última foram obtidos atribuindo um número igual de doentes a cada grupo. Em ambas as representações gráficas é possível verificar que os tempos do grupo com melhor prognóstico (Grupo 1 e IPD1 para a Figura 5.4.2C e para a Figura 5.6.3, respectivamente) estão a ser subestimados pelo modelo. De facto, a curva predita para o grupo IPD1 é uma subestimativa do KM correspondente, ocorrendo o oposto no grupo IPD3, ainda que de forma menos óbvia.

Na Tabela 5.6.2, apresenta-se a probabilidade de controlar a dor ao fim de 2 e 3 semanas (14 e 21 dias, respectivamente) para os 3 grupos, assim como o tempo mediano até controlar a dor (12, 25 e 40 dias para os grupos IPD1, IPD2 e IPD3, respectivamente).

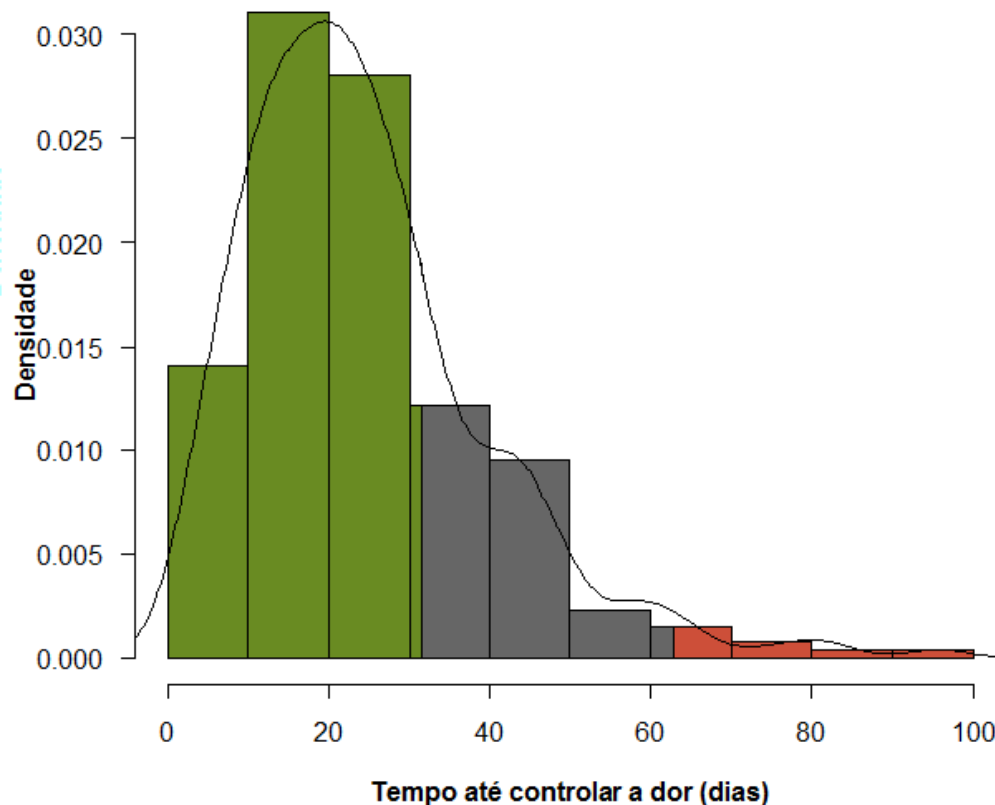


Figura 5.6.1 Distribuição dos tempos preditos até controlar a dor e identificação de grupos de prognóstico distribuindo equitativamente o intervalo dos tempos preditos.

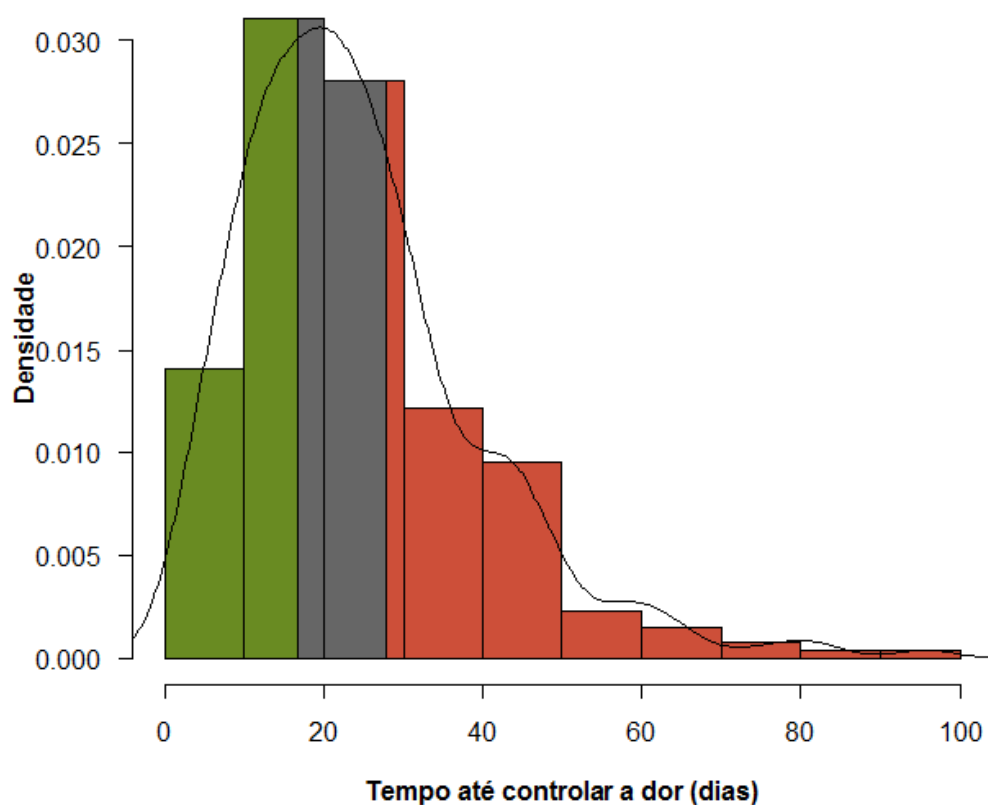


Figura 5.6.2 Distribuição dos tempos preditos até controlar a dor e identificação de grupos de prognóstico distribuindo equitativamente o número de doentes por grupo.

Tabela 5.6.1 Pontos de corte para a definição dos 3 grupos de prognóstico.

Grupo	Pontos de corte	Prognóstico
IPD1	$t \leq 18$ dias	Melhor
IPD2	$18 \text{ dias} < t \leq 34$ dias	Intermédio
IPD3	$> 34$ dias	Pior

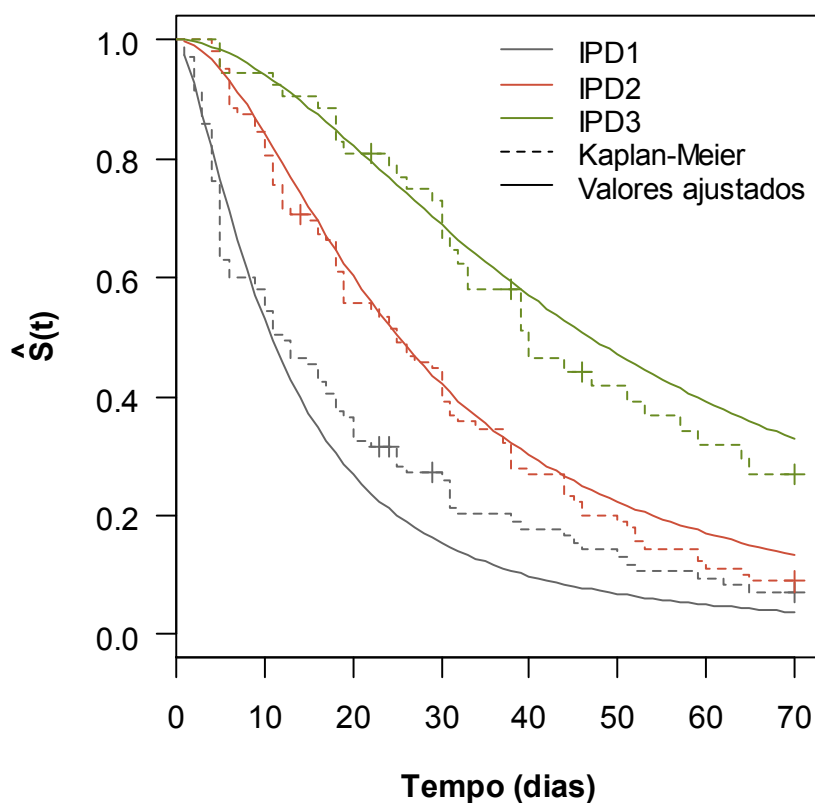


Figura 5.6.3 Curvas de sobrevivência observadas e estimadas pelo modelo loglog2, para os 3 grupos de prognóstico IPD.

Tabela 5.6.2 Probabilidades e tempo mediano até controlar a dor para os 3 grupos de prognóstico.

Grupo	Probabilidade de controlar a dor até ao dia 14	Probabilidade de controlar a dor até ao dia 21	Tempo mediano até controlar a dor (dias, IC95%)
IPD1	0,645	0,783	12 (9-18)
IPD2	0,309	0,484	25 (19-31)
IPD3	0,137	0,242	40 (33-59)





## 6 DISCUSSÃO

A necessidade de um sistema de classificação padronizado preditivo da dificuldade em atingir a analgesia na área do cancro foi identificada há mais de duas décadas, resultando no *Edmonton Staging System* (Bruera *et al.* 1989). Não obstante, dada a complexidade e multidimensionalidade da dor oncológica, não existe ainda consenso acerca de tal sistema, não existindo ainda acordo sobre as características que o devem definir (Fainsinger e Nekolaichuk 2008b). Além disso, a capacidade preditiva dos dois índices de prognóstico mais usados (ESS-CP e CPPS) não deixa de ser questionável, já que, apesar de validados, existem resultados que sugerem um desempenho fraco (Hwang *et al.* 2002). É neste contexto que surge a pertinência de construir um novo índice de prognóstico, com recurso a variáveis ainda não mencionadas na literatura como tendo importância na predição do tempo até estabilizar a dor e com recurso a metodologias distintas das utilizadas para obter o ESS-CP e o CPPS.

O índice de prognóstico desenvolvido (IPD) é tal que ter um carcinoma em detrimento de um tumor com outra histologia e ter sofrido previamente uma cirurgia são factores de prognóstico de tempos mais curtos até controlar a dor e, pelo contrário, ter peso elevado, ser viciado em álcool, tabaco e/ou outras drogas, ter uma intensidade inicial da dor elevada, necessitar de opiáceos (fortes ou fracos) e ter já necessitado de rotação de opiáceos, necessitar de benzodiazepinas e antidepressivos e ter vômitos e sono estão associados a tempos para estabilizar a dor mais longos. Outras variáveis como o número de metástases e a altura não têm uma relação linear com o logaritmo do tempo até controlar a dor.

Algumas destas variáveis já haviam sido apontadas como importantes na caracterização da complexidade da dor. A intensidade inicial da dor, por exemplo, é uma das características incluídas no CPPS, tendo sido estimada uma diminuição do risco de controlar a dor em doentes com dor com pior severidade (Hwang *et al.* 2002), assim classificada segundo o *Brief Pain Inventory* (Daut *et al.* 1983). Apesar de não ser uma característica incluída no ESS-CP, o grupo que trabalha neste índice tem analisado a influência da intensidade inicial da dor no tempo até à sua estabilização. Fainsinger e colaboradores (2006) estimaram que doentes com intensidade inicial da dor 4-7 e 8-10, na escala numérica, demoraram mais tempo a controlar a dor relativamente aos doentes com intensidade inferior. Especificamente, estes autores estimaram tempos medianos de 4, 9 e 23 dias para doentes com intensidade inicial da dor 0-3, 4-7 e 8-10, respectivamente (Fainsinger *et al.* 2006). Noutro estudo, desenvolvido pelo mesmo

grupo, verificou-se também que a intensidade da dor 4-6 e 7-10 está significativamente associada a tempos mais longos para controlar a dor, com razões de risco de 0,72 e 0,65, respectivamente (Fainsinger *et al.* 2010a). Dada a sua importância, este grupo está a considerar incorporar esta característica no ESS-CP (Fainsinger e Nekolaichuk 2008a).

A utilização de opiáceos também tem sido considerada como uma característica importante no prognóstico do tempo necessário para estabilizar a dor oncológica. No entanto, em vez de ser considerada relativamente ao tipo de opiáceos utilizados e à necessidade de rotação, tem sido avaliada relativamente à quantidade diária administrada. De facto, esta variável foi incluída na primeira versão do ESS-CP e consta também do CPPS (Bruera *et al.* 1989; Hwang *et al.* 2002).

As benzodiazepinas são um grupo de fármacos ansiolíticos, administrados aos doentes para controlar a ansiedade, e os antidepressivos servem para controlar síndromes depressivos. Assim, apesar de não incluir o estado psicológico dos doentes, à semelhança do verificado no ESS-CP, o IPD inclui duas características relacionadas. Por outro lado, a predisposição a efeitos adversos já foi apontada tendo influência negativa na capacidade de resposta aos opiáceos (Portenoy *et al.* 1990). Dois importantes efeitos adversos da utilização destes fármacos são, precisamente, vómitos e sonolência, cuja ocorrência, segundo o IPD, tende a aumentar o tempo até à obtenção de analgesia.

Relativamente às outras características incluídas no IPD, com excepção para o sexo e a idade, avaliadas num estudo de validação do ESS-CP (Fainsinger *et al.* 2010a), refere-se que não foram identificados estudos que referissem a sua associação à complexidade do tratamento da dor. Por outro lado, para além das variáveis mencionadas, existem outras características que foram identificadas como associadas à complexidade da gestão da dor oncológica e que não constam do IPD, nomeadamente dor neuropática (Bruera *et al.* 1989; Hwang *et al.* 2002; Fainsinger *et al.* 2010a), dor incidental (Arner e Meyerson 1988; Bruera *et al.* 1989; Portenoy *et al.* 1999; Fainsinger *et al.* 2010a) e dor idiopática (Arner e Meyerson 1988), ou seja, dor não episódica, factores genéticos, tolerância (Bruera *et al.* 1989) e função cognitiva (Bruera *et al.* 1989). A tolerância também foi identificada neste trabalho como estando associada ao tempo necessário para controlar a dor, tendo sido a única variável com significado estatístico nos modelos simples não considerada no processo de selecção dos modelos múltiplos. Tal deveu-se simplesmente a questões de ordem prática, dado que é muito provável que esta informação não esteja disponível aquando da admissão de doentes na CdD. De facto, a inclusão desta variável na primeira versão do ESS-CP, no ESS, limitou a sua utilização, por ser pouco prática em algumas situações clínicas (Fainsinger e Nekolaichuk 2008a).

No modelo ficaram retidas algumas variáveis que se poderia acreditar à partida estarem muito correlacionadas, nomeadamente o logaritmo de *Peso* e a *Altura*/quadrado de *Altura*. No entanto, nesta população tal correlação é aparentemente marginal, o que estará associado à condição física fraca destes doentes. Ainda relativamente a estas variáveis, é interessante pensar porque serão importantes no tempo até estabilizar a dor (e note-se que a variável *Peso* ficou retida nos seis modelos e a *Altura* em dois de três em que o nível de significância considerado foi 0,1). Não existem hipóteses clínicas que sustentem esta relação. Desta forma, principalmente o peso, mas também a altura, deverão ser *proxy* de covariáveis importantes que não foram medidas e, eventualmente, relacionadas com a dinâmica e a cinética dos opiáceos.

As medidas calculadas para avaliar a capacidade preditiva foram o  $R^2$ , o  $V$  de Schemper e Henderson, o score de Brier, o  $C$  de Harrel e o  $D$  de Royston e Sauerbrei. De um modo geral, os valores obtidos não foram muito elevados, sugerindo que a capacidade preditiva dos modelos analisados, incluindo o seleccionado para constituir o índice de prognóstico, é menor do que o desejado. No entanto, não pode deixar de ser notado que esta não é uma situação pouco frequente no âmbito dos modelos de sobrevivência. Steyerberg (2009) refere que a obtenção de valores de  $R^2$  de cerca de 0,2 não é incomum e, portanto, o valor 0,32 obtido com a amostra original, sendo baixo do ponto de vista absoluto, poderá não sê-lo do ponto de vista relativo. Analogamente, Schemper e Henderson (2000) reconhecem que valores baixos de variabilidade explicada não são atípicos em estudos clínicos de sobrevivência. Estes autores obtiveram um valor de 0,20 para a estatística  $V$ , ou seja, equivalente ao obtido com o modelo loglog2. Finalmente, valores para o score de Brier e para o índice  $C$  equivalentes aos apresentados para o modelo loglog2 têm sido reportados por outros autores (Ambler *et al.* 2002; Tournoux-Facon *et al.* 2011; Tredan *et al.* 2011).

Os resultados obtidos sugerem a existência de algum optimismo nas predições do modelo loglog2, com um factor de contracção de 0,81. Este modelo, considerando tanto os valores obtidos na amostra original como os corrigidos, é aquele que se espera ter melhor capacidade preditiva. No entanto, é dos que apresenta maior optimismo. Este optimismo poderá estar relacionado com o elevado número de preditores que o constitui. É vulgarmente referido que o número de eventos por variável deve corresponder a pelo menos dez vezes o número de variáveis potencialmente incluídas no modelo (Peduzzi *et al.* 1995; Harrell *et al.* 1996; Altman e Royston 2000; Altman 2009). Neste modelo, apenas foi garantido que o número de preditores retidos no modelo (21 graus de liberdade, incluindo o *intercept* e o parâmetro de escala) corresponde a cerca de 10 vezes o número de eventos (212).

Têm sido sugeridas medidas que tentam corrigir e outras que tentam contornar o optimismo. Um modelo obtido através de metodologias de modelação padrão, como é o caso do modelo loglog2, pode ser recalibrado para que se ajuste bem a novos dados. A título de exemplo, refere-se uma metodologia desenvolvida por van Houwelingen (2000), denominada validação por recalibração. Esta metodologia consiste em estimar o declive e o *intercept* de um gráfico de calibração aquando da aplicação de um modelo já existente a novos dados, de forma a obter um modelo validado e recalibrado (van Houwelingen 2000). Esta metodologia foi generalizada para permitir a redefinição do preditor linear e, inclusivamente, a inclusão de outros factores de prognóstico (Miceli *et al.* 2004; Simino *et al.* 2012). Para além deste tipo de metodologias, que corrigem o optimismo, existem também metodologias que o incorporam no processo de estimação. Estas metodologias baseiam-se na lógica de que, apesar de as estimativas obtidas através da maximização da função de verosimilhança poderem ser consideradas óptimas atendendo à amostra subjacente, a introdução de algum viés nos coeficientes pode levar à obtenção de predições mais exactas (Ambler *et al.* 2002; Steyerberg 2009). Assim, a recalibração proposta por van Houwelingen é referida como contracção (ou achatamento) pós-estimação (*shrinkage after estimation*), mas existem também metodologias de contracção durante a estimação (*shrinkage during estimation*) e de contracção para selecção (*shrinkage for selection*). A contracção durante a selecção é obtida através da máxima verosimilhança penalizada, em que coeficientes de regressão grandes são penalizados no processo de ajustamento de forma a que valores mais pequenos sejam preferidos (Steyerberg 2009). A segunda alternativa é referente à metodologia Lasso (*Least Absolute Shrinkage and Selection Operator*), uma variante da estimação penalizada, que penaliza a soma dos valores absolutos dos coeficientes de regressão. Nesta metodologia, alguns coeficientes passam a tomar o valor 0 e são, assim, excluídos do modelo, daí a denominação de *shrinkage for selection* (Ambler *et al.* 2002; Steyerberg 2009).

Para além das dificuldades estatísticas associadas ao desenvolvimento de um índice de prognóstico, existe ainda a necessidade de demonstrar utilidade clínica, verificando-se que poucos modelos de prognóstico são, de facto, utilizados pelos clínicos (Redelmeier e Lustig 2001). Mesmo quando estatisticamente válidas, os médicos tender a ter relutância em acreditar nas predições dos modelos. Wyatt e Altman sugerem algumas condições para credibilidade clínica, nomeadamente: a) todos os dados clinicamente relevantes devem ter sido testados para inclusão no modelo, b) os dados necessários à implementação do índice devem ser fáceis de obter, devendo ser possível obtê-los de forma fiável, sem dispender demasiados recursos, e a tempo de gerar predições e de guiar decisões, c) não adoptar pontos

de corte arbitrários na categorização de variáveis contínuas, d) a estrutura do modelo e as previsões devem fazer sentido para os médicos e e) deve ser fácil para um médico obter previsões (Wyatt e Altman 1995).



## 7 CONCLUSÃO

Foi obtido um índice de prognóstico do tempo até controlar a dor oncológica ao qual se atribui alguma capacidade preditiva, especialmente quando comparada com a de outros modelos de prognóstico na área da análise de sobrevivência. Este índice foi utilizado para formar 3 grupos de prognóstico. A principal limitação à implementação clínica do índice/grupos apresentados é a existência de algum optimismo nas predições obtidas. Neste contexto, foi sugerida a utilização de metodologias de contracção pós-estimação, como a validação por recalibração.





## 8 BIBLIOGRAFIA

- Abell ML, Braselton JP, Rafter JA (1999). Statistics with mathematica. San Diego, CA.; London, Academic Press.
- Altman DG (1998). Suboptimal analysis using 'optimal' cutpoints. British Journal of Cancer **78**(4): 556-7.
- Altman DG (2009). Prognostic models: A methodological framework and review of models for breast cancer. Cancer Investigation **27**(3): 235-43.
- Altman DG, Royston P (2000). What do we mean by validating a prognostic model? Statistics in Medicine **19**(4): 453-73.
- Ambler G, Brady AR, Royston P (2002). Simplifying a prognostic model: A simulation study based on clinical data. Statistics in Medicine **21**(24): 3803-22.
- Arner S, Meyerson BA (1988). Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. Pain **33**(1): 11-23.
- Bruera E, MacMillan K, Hanson J, MacDonald RN (1989). The edmonton staging system for cancer pain: Preliminary report. Pain **37**(2): 203-9.
- Brunelli C, Zecca E, Martini C, Campa T, Fagnoni E, Bagnasco M, Lanata L, Caraceni A (2010). Comparison of numerical and verbal rating scales to measure pain exacerbations in patients with chronic cancer pain. Health and Quality of Life Outcomes **8**: 42.
- Caraceni A, Portenoy RK (1999). An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. Iasp task force on cancer pain. International association for the study of pain. Pain **82**(3): 263-74.
- Caraceni A, Weinstein SM (2001). Classification of cancer pain syndromes. Oncology (Williston Park) **15**(12): 1627-40, 1642; discussion 1642-3, 1646-7.
- Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT, Barbosa MTS, Shimakura SE (2005). Análise de sobrevida - teorias e aplicações em saúde. Rio de Janeiro, Fiocruz.
- Collett D (2003). Modelling survival data in medical research. Boca Raton, Fla.; London, Chapman & Hall/CRC.
- Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC (1983). Development of the wisconsin brief pain questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. Pain **17**(2): 197-210.
- DGS (2003). A dor como 5º sinal vital. Registo sistemático da intensidade da dor. Direcção-Geral da Saúde - Ministério da Saúde. **09/DGCG**.
- Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, Kerns RD, Stucki G, Allen RR, Bellamy N, Carr DB, Chandler J, Cowan P, Dionne R, Galer BS, Hertz S, Jadad

- AR, Kramer LD, Manning DC, Martin S, McCormick CG, McDermott MP, McGrath P, Quessy S, Rappaport BA, Robbins W, Robinson JP, Rothman M, Royal MA, Simon L, Stauffer JW, Stein W, Tollett J, Wernicke J, Witter J (2005). Core outcome measures for chronic pain clinical trials: Impact recommendations. Pain **113**(1-2): 9-19.
- Efron B (1983). Estimating the error rate of a prediction rule: Improvement on cross-validation. Journal of the American Statistical Association **78**(382): 316-331.
- Fainsinger R, Lowe S, Nekolaichuk C, Lawlor P (2006). Is pain intensity predictive for complexity of cancer pain? Palliative Medicine **20**(3): 269.
- Fainsinger RL, Nekolaichuk C, Lawlor P, Hagen N, Bercovitch M, Fisch M, Galloway L, Kaye G, Landman W, Spruyt O, Zhukovsky D, Bruera E, Hanson J (2010a). An international multicentre validation study of a pain classification system for cancer patients. European Journal of Cancer **46**(16): 2896-904.
- Fainsinger RL, Nekolaichuk C, Lawlor P, Neumann CM (2010b). Edmonton classification system for cancer pain (ecs-cp) - administration manual Regional Palliative Care Program.
- Fainsinger RL, Nekolaichuk CL (2008a). Cancer pain assessment--can we predict the need for specialist input? European Journal of Cancer **44**(8): 1072-7.
- Fainsinger RL, Nekolaichuk CL (2008b). A "tnm" classification system for cancer pain: The edmonton classification system for cancer pain (ecs-cp). Supportive Care in Cancer **16**(6): 547-55.
- Fainsinger RL, Nekolaichuk CL, Lawlor PG, Neumann CM, Hanson J, Vigano A (2005). A multicenter study of the revised edmonton staging system for classifying cancer pain in advanced cancer patients. Journal of Pain and Symptom Management **29**(3): 224-37.
- Garcia CABD (1984). A doença de alzheimer : Problemas do diagnóstico clínico. Faculdade de Medicina. Lisboa, Universidade de Lisboa. **Doutoramento**.
- Graf E, Schmoor C, Sauerbrei W, Schumacher M (1999). Assessment and comparison of prognostic classification schemes for survival data. Statistics in Medicine **18**(17-18): 2529-45.
- Grond S, Zech D, Diefenbach C, Radbruch L, Lehmann KA (1996). Assessment of cancer pain: A prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. Pain **64**(1): 107-14.
- Harrell FE (2001). Regression modeling strategies: With applications to linear models, logistic regression, and survival analysis. New York; London, Springer.

- Harrell FE, Lee KL, Mark DB (1996). Multivariable prognostic models: Issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. Statistics in Medicine **15**(4): 361-87.
- Herr KA, Spratt K, Mobily PR, Richardson G (2004). Pain intensity assessment in older adults: Use of experimental pain to compare psychometric properties and usability of selected pain scales with younger adults. Clinical Journal of Pain **20**(4): 207-19.
- Hwang SS, Chang VT, Fairclough DL, Kasimis B (2002). Development of a cancer pain prognostic scale. Journal of Pain and Symptom Management **24**(4): 366-78.
- IASP (2012). "Pain terms." Última actualização a 22-05-2012, Consultado a 11-06-2012, a partir de <http://www.iasp-pain.org/Content/NavigationMenu/GeneralResourceLinks/PainDefinitions/default.htm>.
- Jensen M (2003). The validity and reliability of pain measures for use in clinical trials in adults. Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials (IMMPACT-II). Washington, DC.
- Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA (1999). Assessing the generalizability of prognostic information. Annals of Internal Medicine **130**(6): 515-24.
- Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW (1963). Studies of illness in the aged. The index of adl: A standardized measure of biological and psychosocial function. Journal of the American Medical Association **185**: 914-9.
- Klein JP, Moeschberger ML (2003). Survival analysis: Techniques for censored and truncated data. New York, NY., Springer.
- Kleinbaum DG, Klein M (2005). Survival analysis: A self-learning text. Statistics for Biology and Health. New York, NY, Springer Science+Business Media, Inc.
- Knudsen AK, Aass N, Fainsinger R, Caraceni A, Klepstad P, Jordhoy M, Hjermland MJ, Kaasa S (2009). Classification of pain in cancer patients-a systematic literature review. Palliative Medicine **23**(4): 295-308.
- Korn EL, Simon R (1990). Measures of explained variation for survival data. Statistics in Medicine **9**(5): 487-503.
- Lawless JF (2003). Statistical models and methods for lifetime data. Hoboken, NJ., Wiley-Interscience.
- Lee ET, Wang JW (2003). Statistical methods for survival data analysis. Hoboken, NJ., Wiley-Interscience.

- Lusa L (2007). S-plus and r software for evaluation of explained variation. Obtido em [http://www.istitutotumori.mi.it/istituto/istituto/Biometria\\_software.asp?gruppo=tri](http://www.istitutotumori.mi.it/istituto/istituto/Biometria_software.asp?gruppo=tri) als.
- Lusa L, Miceli R, Mariani L (2007). Estimation of predictive accuracy in survival analysis using r and s-plus. Computer Methods and Programs in Biomedicine **87**(2): 132-7.
- May M, Royston P, Egger M, Justice AC, Sterne JA (2004). Development and validation of a prognostic model for survival time data: Application to prognosis of hiv positive patients treated with antiretroviral therapy. Statistics in Medicine **23**(15): 2375-98.
- Mercadante S, Armata M, Salvaggio L (1994). Pain characteristics of advanced lung cancer patients referred to a palliative care service. Pain **59**(1): 141-5.
- Mercadante S, Maddaloni S, Roccella S, Salvaggio L (1992). Predictive factors in advanced cancer pain treated only by analgesics. Pain **50**(2): 151-5.
- Miceli R, Lusa L, Mariani L (2004). Revising a prognostic index developed for classification purposes: An application to gastric cancer data. Journal of Applied Statistics **31**(7): 817-830.
- Mishra S, Bhatnagar S, Chaudhary P, Rana SP (2009). Breakthrough cancer pain: Review of prevalence, characteristics and management. Indian Journal of Palliative Care **15**(1): 14-8.
- Moons KG, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG (2009). Prognosis and prognostic research: What, why, and how? British Medical Journal **338**: b375.
- Nagelkerke NJD (1991). A note on a general definition of the coefficient of determination. Biometrika **78**: 691-692.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP (1982). Toxicity and response criteria of the eastern cooperative oncology group. American Journal of Clinical Oncology **5**(6): 649-55.
- Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR (1995). Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. Journal of Clinical Epidemiology **48**(12): 1503-10.
- Peto R, Peto J (1972). Asymptotically efficient rank invariant test procedures (with discussion). Journal of the Royal Statistical Society **A135**: 185-206.
- Pfeiffer E (1975). A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. Journal of the American Geriatrics Society **23**(10): 433-41.

- Portenoy RK, Foley KM, Inturrisi CE (1990). The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: New hypotheses derived from studies of opioid infusions. Pain **43**(3): 273-86.
- Portenoy RK, Lesage P (1999). Management of cancer pain. Lancet **353**(9165): 1695-700.
- Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P (1999). Breakthrough pain: Characteristics and impact in patients with cancer pain. Pain **81**(1-2): 129-34.
- R Development Core Team (2011). R: A language and environment for statistical computing. Obtido em <http://www.R-project.org/>.
- Redelmeier DA, Lustig AJ (2001). Prognostic indices in clinical practice. Journal of the American Medical Association **285**(23): 3024-5.
- Reis Pina P (2012). A complexidade do tratamento da dor oncológica: A intensidade da dor como factor preditivo. Investigação quantitativa em cuidados paliativos. Barbosa, A. Lisboa, Faculdade de Medicina e Fundação Calouste Gulbenkian: 163-204.
- Royston P (2006). Explained variation for survival models. The Stata Journal **6**(1): 83-96.
- Royston P, Sauerbrei W (2004). A new measure of prognostic separation in survival data. Statistics in Medicine **23**(5): 723-48.
- Schemper M (1990). The explained variation in proportional hazards regression. Biometrika **77**(1): 216-218.
- Schemper M (2003). Predictive accuracy and explained variation. Statistics in Medicine **22**(14): 2299-308.
- Schemper M, Henderson R (2000). Predictive accuracy and explained variation in cox regression. Biometrics **56**(1): 249-55.
- Schemper M, Stare J (1996). Explained variation in survival analysis. Statistics in Medicine **15**(19): 1999-2012.
- Simino J, Hollander M, McGee D (2012). Calibration of proportional hazards and accelerated failure time models. Communications in Statistics-Simulation and Computation **41**: 922-941.
- Simon R, Altman DG (1994). Statistical aspects of prognostic factor studies in oncology. British Journal of Cancer **69**(6): 979-85.
- Steyerberg EW (2009). Clinical prediction models: A practical approach to development, validation, and updating New York, NY., Springer.
- Tableman M, Kim JS (2003). Survival analysis using s: Analysis of time-to-event data Boca Raton, Fla., Chapman & Hall/CRC.
- The Fibrogen Studies Collaboration (2009). Measures to assess the prognostic ability of the stratified cox proportional hazards model. Statistics in Medicine **28**(3): 389-411.

- Therneau T, Grambsch P, Fleming T (1990). Martingale-based residuals for survival models. Biometrika **69**: 239-241.
- Tournoux-Facon C, Paoletti X, Barbare JC, Bouche O, Rougier P, Dahan L, Lombard-Bohas C, Faroux R, Raoul JL, Bedenne L, Bonnetain F (2011). Development and validation of a new prognostic score of death for patients with hepatocellular carcinoma in palliative setting. Journal of Hepatology **54**(1): 108-14.
- Tredan O, Ray-Coquard I, Chvetzoff G, Rebattu P, Bajard A, Chabaud S, Perol D, Saba C, Quiblier F, Blay JY, Bachelot T (2011). Validation of prognostic scores for survival in cancer patients beyond first-line therapy. BMC Cancer **11**: 95.
- van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J (2007). Prevalence of pain in patients with cancer: A systematic review of the past 40 years. Annals of Oncology **18**(9): 1437-49.
- van Houwelingen HC (2000). Validation, calibration, revision and combination of prognostic survival models. Statistics in Medicine **19**(24): 3401-15.
- van Houwelingen JC, le Cessie S (1990). Predictive value of statistical models. Statistics in Medicine **9**(11): 1303-25.
- Vittinghoff E (2005). Regression models in biostatistics: Linear, logistic, survival, and repeated measures models. New York, NY., Springer.
- Wyatt JC, Altman DG (1995). Commentary: Prognostic models: Clinically useful or quickly forgotten? British Medical Journal **311**: 1539-1541.

## ANEXOS

## Anexo A. KAPLAN-MEIER ESTRATIFICADOS PELAS COVARIÁVEIS DO PROSPIC

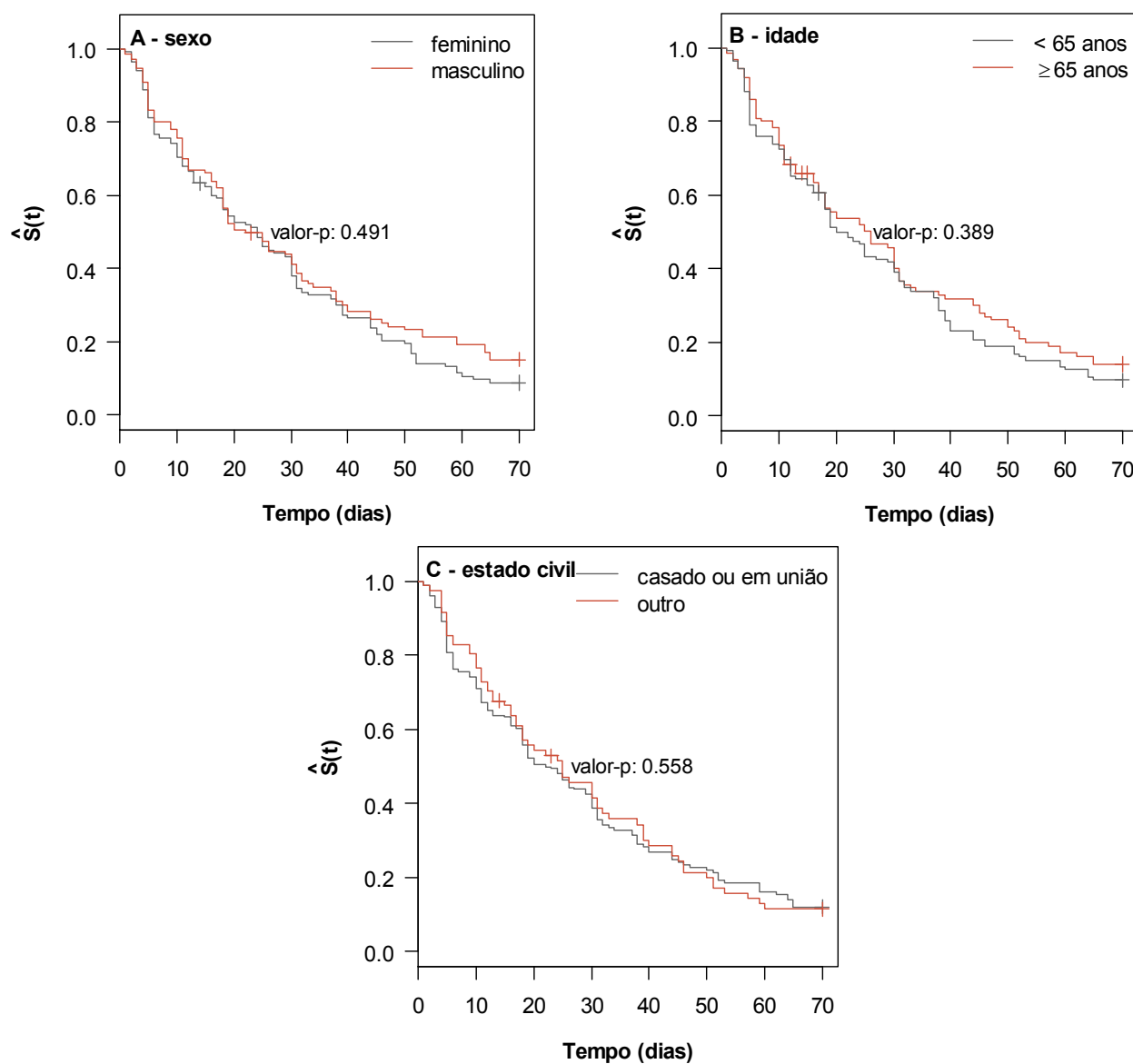


Figura A.1. Probabilidade de não controlar a dor oncológica ( $\hat{S}(t)$ ) estratificada pelas categorias das variáveis demográficas. A – sexo, B – idade e C – estado civil.

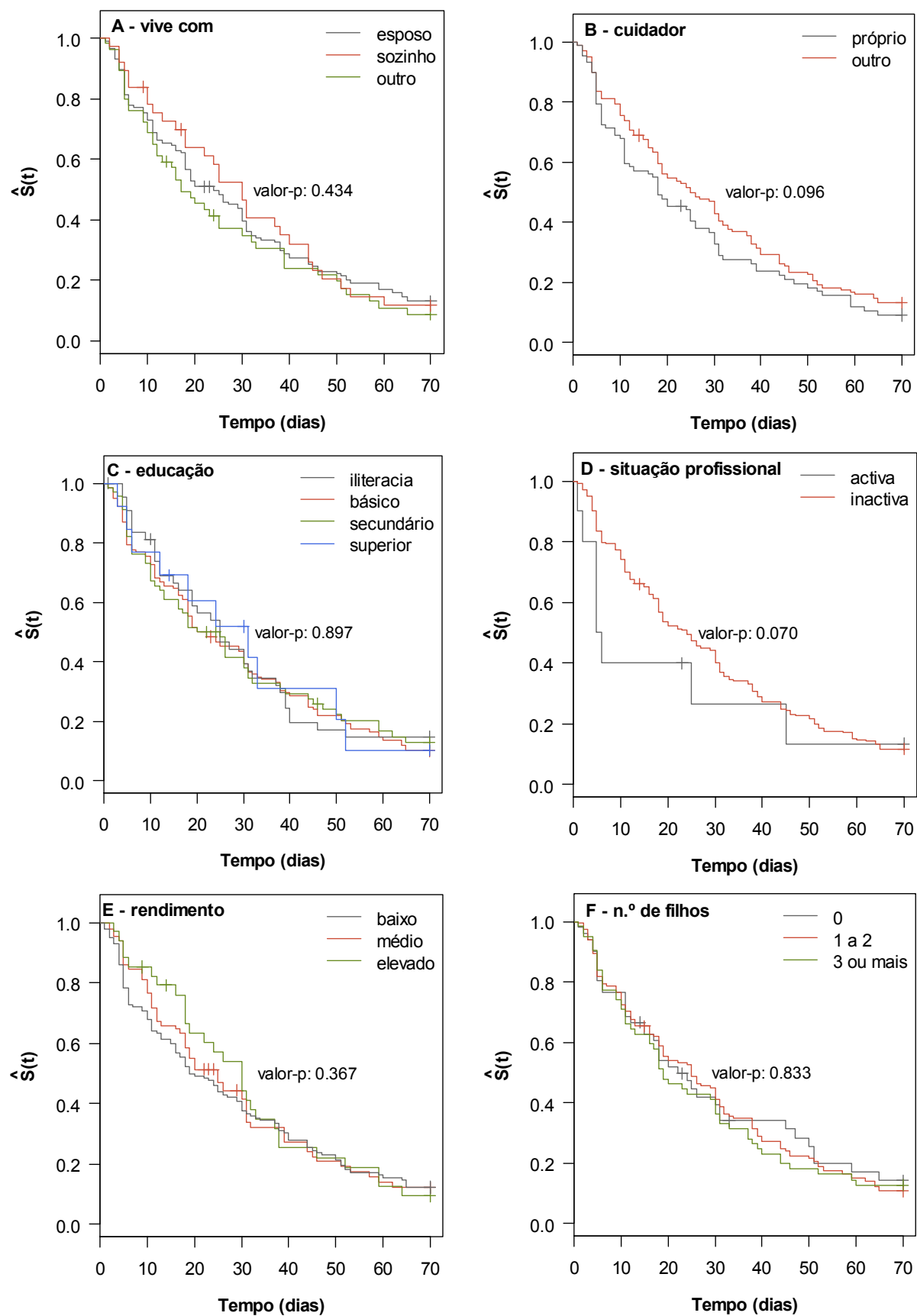


Figura A.2. Probabilidade de não controlar a dor oncológica ( $\hat{S}(t)$ ) estratificada pelas categorias das variáveis individuais. A – vive com, B – cuidador, C – educação, D – situação profissional, E – rendimento e F – número de filhos.



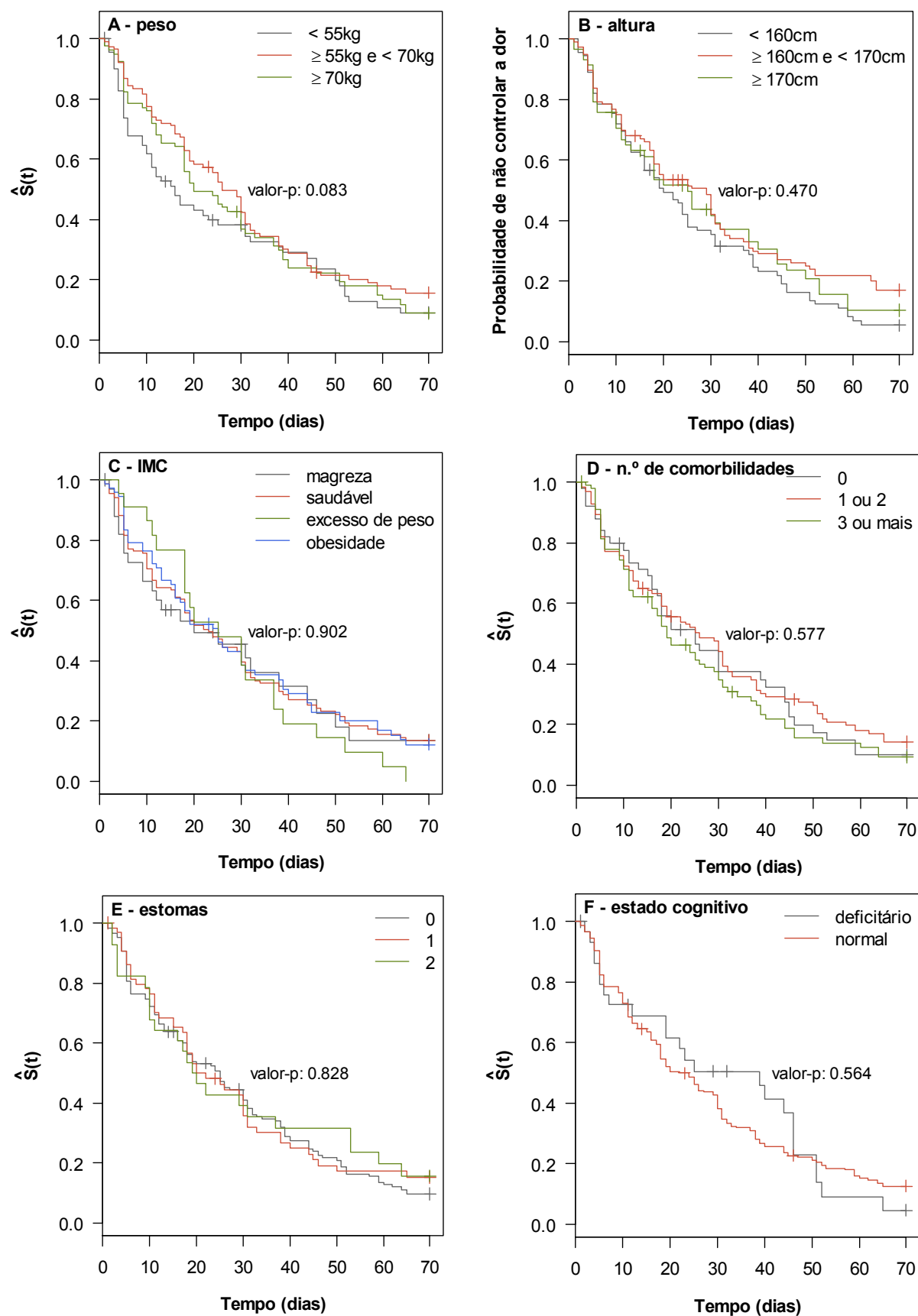


Figura A.3. Probabilidade de não controlar a dor oncológica ( $\hat{S}(t)$ ) estratificada pelas categorias das variáveis clínicas. A – peso, B – altura, C – índice de massa corporal, D – número de comorbilidades, E – necessidade de estomas, F – estado cognitivo, G – adição, H – estado psicológico, I – dependência, J – ECOG e K – necessidade de cuidados paliativos. (continua)

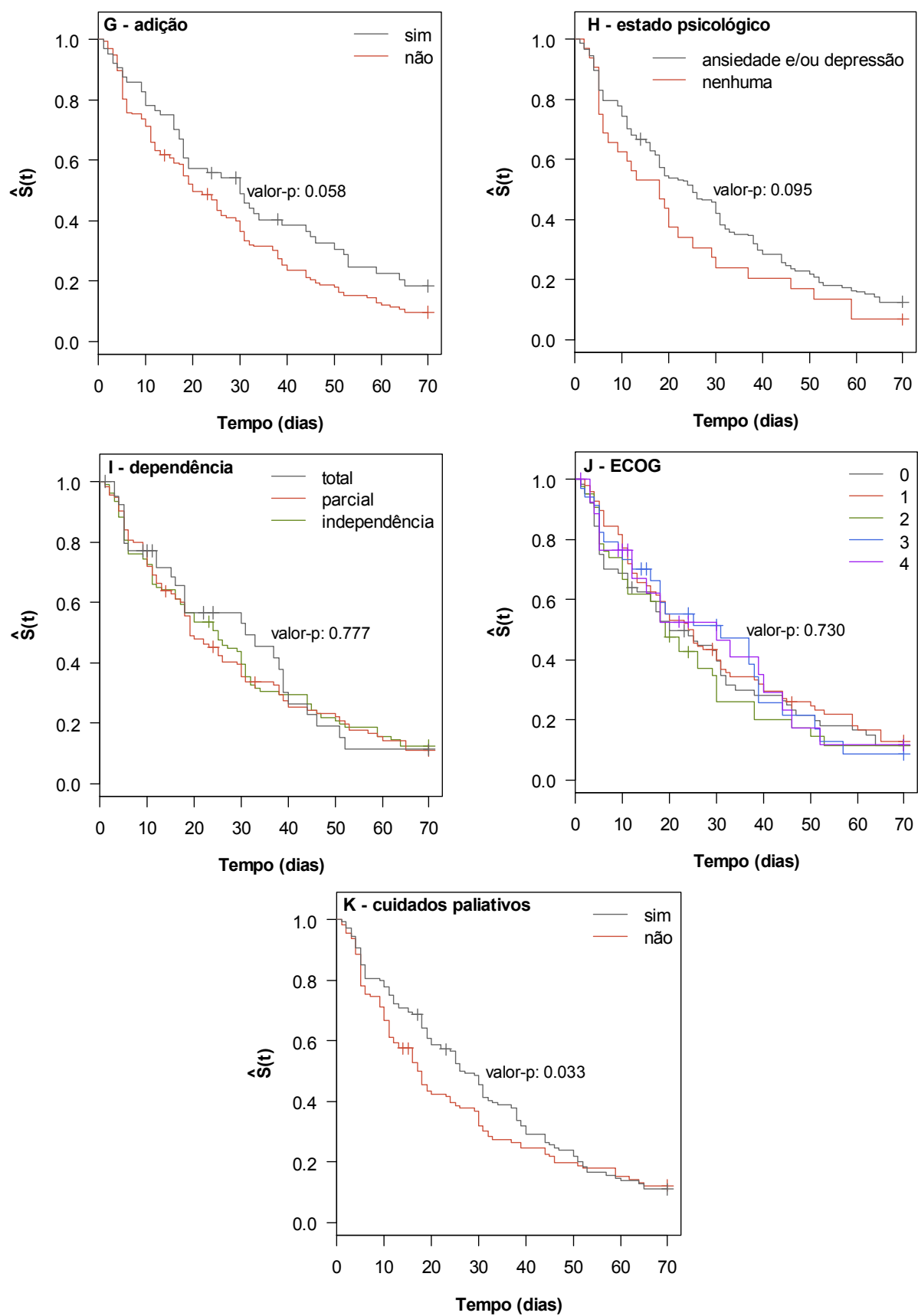


Figura A.3. Probabilidade de não controlar a dor oncológica ( $\hat{S}(t)$ ) estratificada pelas categorias das variáveis clínicas. A – peso, B – altura, C – índice de massa corporal, D – número de comorbilidades, E – necessidade de estomas, F – estado cognitivo, G – adição, H – estado psicológico, I – dependência, J – ECOG e K – cuidados paliativos. (continuação)

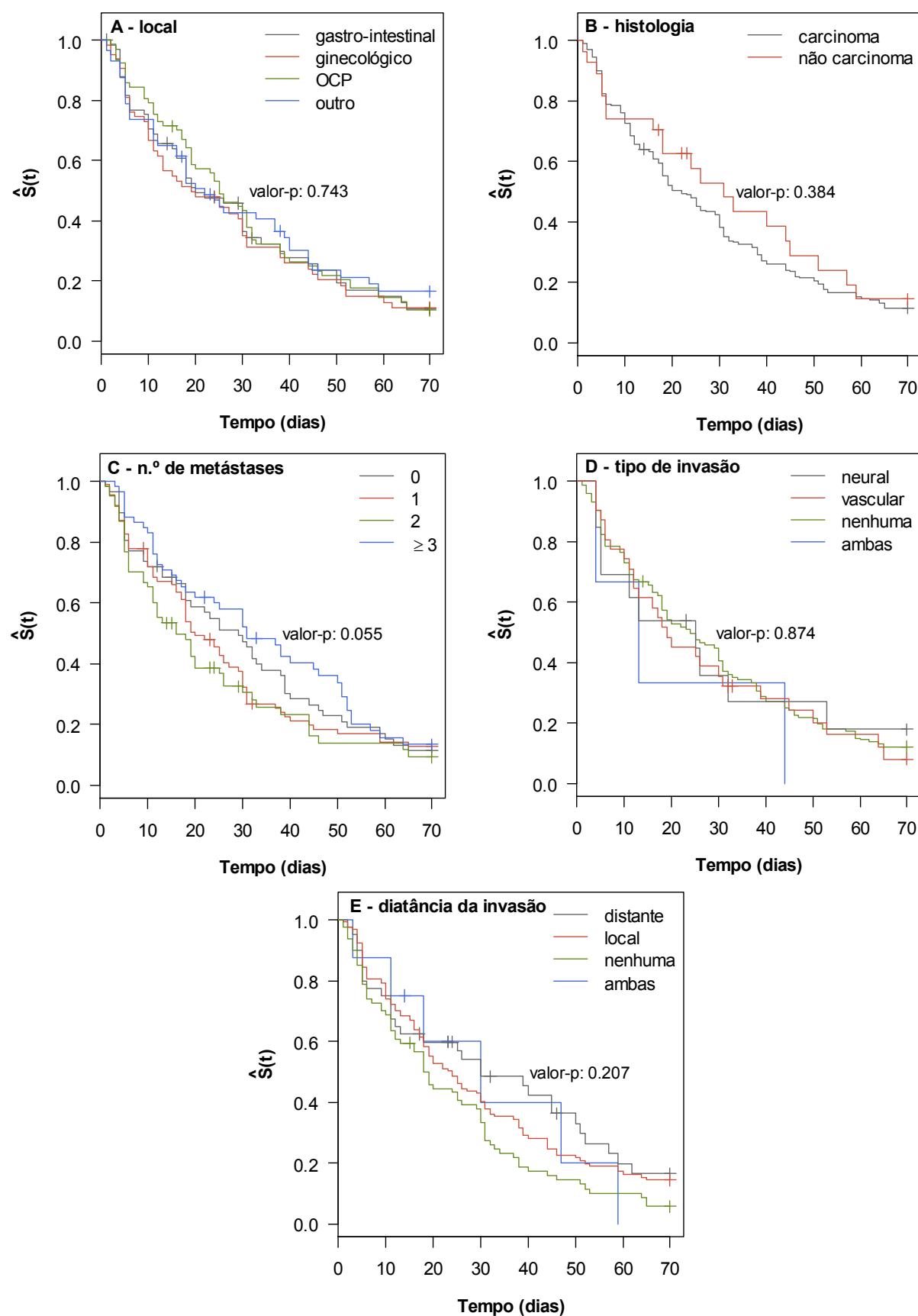


Figura A.4. Probabilidade de não controlar a dor oncológica ( $\hat{S}(t)$ ) estratificada pelas categorias das variáveis relacionadas com o tumor. A – local, B – histologia, C – número de metástases, D – tipo de invasão e E – distância da invasão.

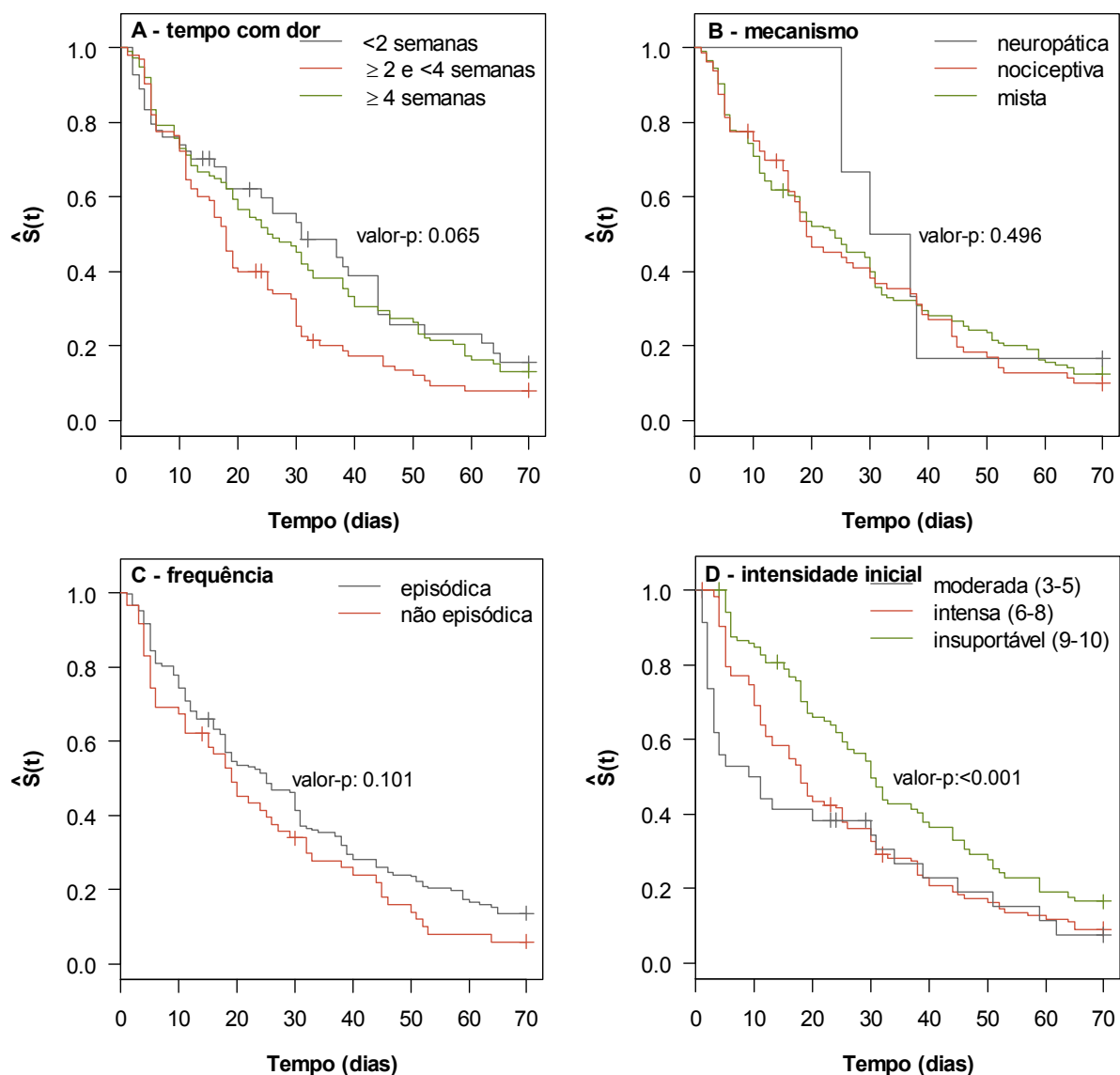


Figura A.5. Probabilidade de não controlar a dor oncológica ( $\hat{S}(t)$ ) estratificada pelas categorias das variáveis relacionadas com a dor. A – tempo com dor, B – mecanismo, C – frequência e D – intensidade inicial.

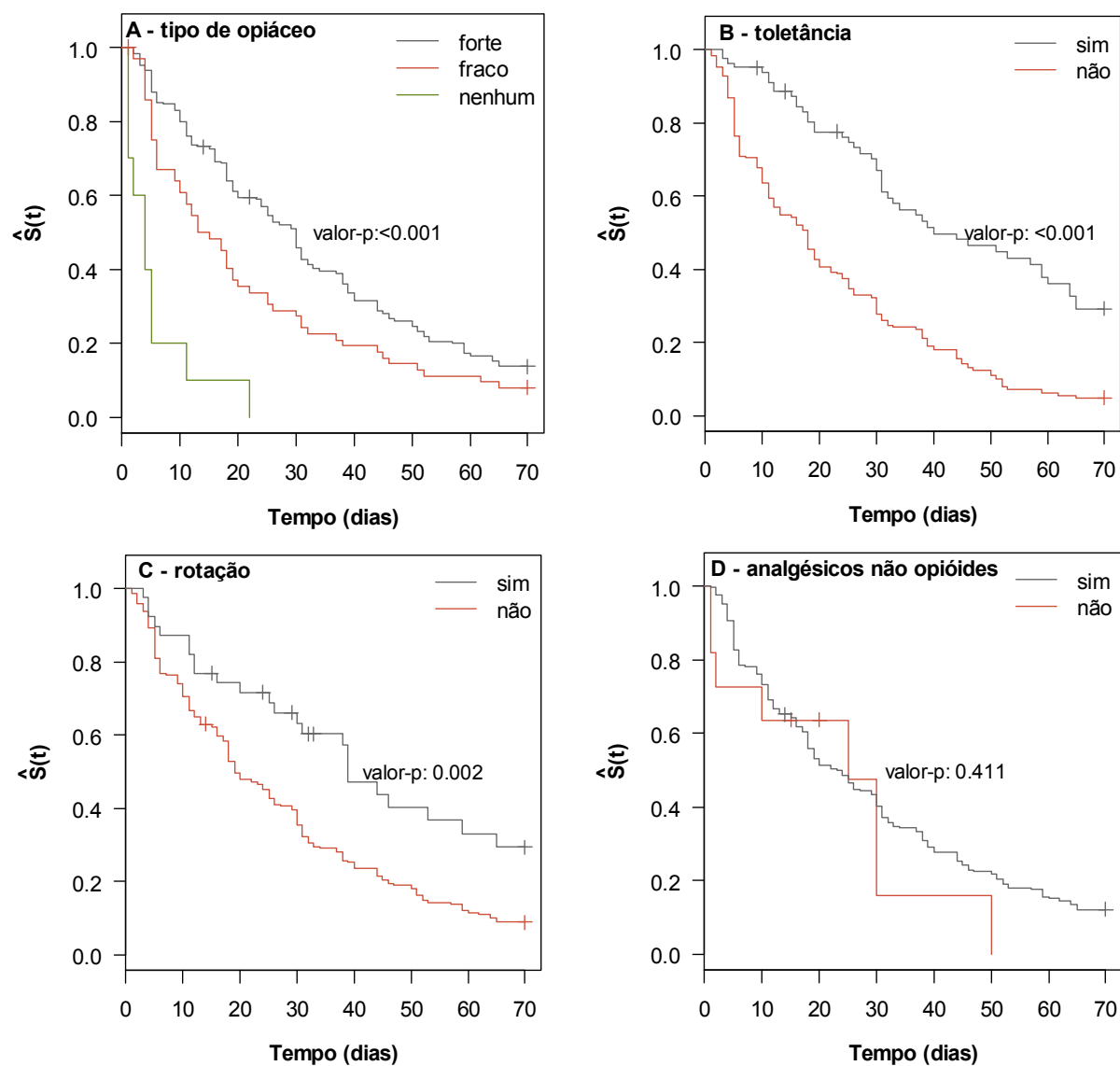
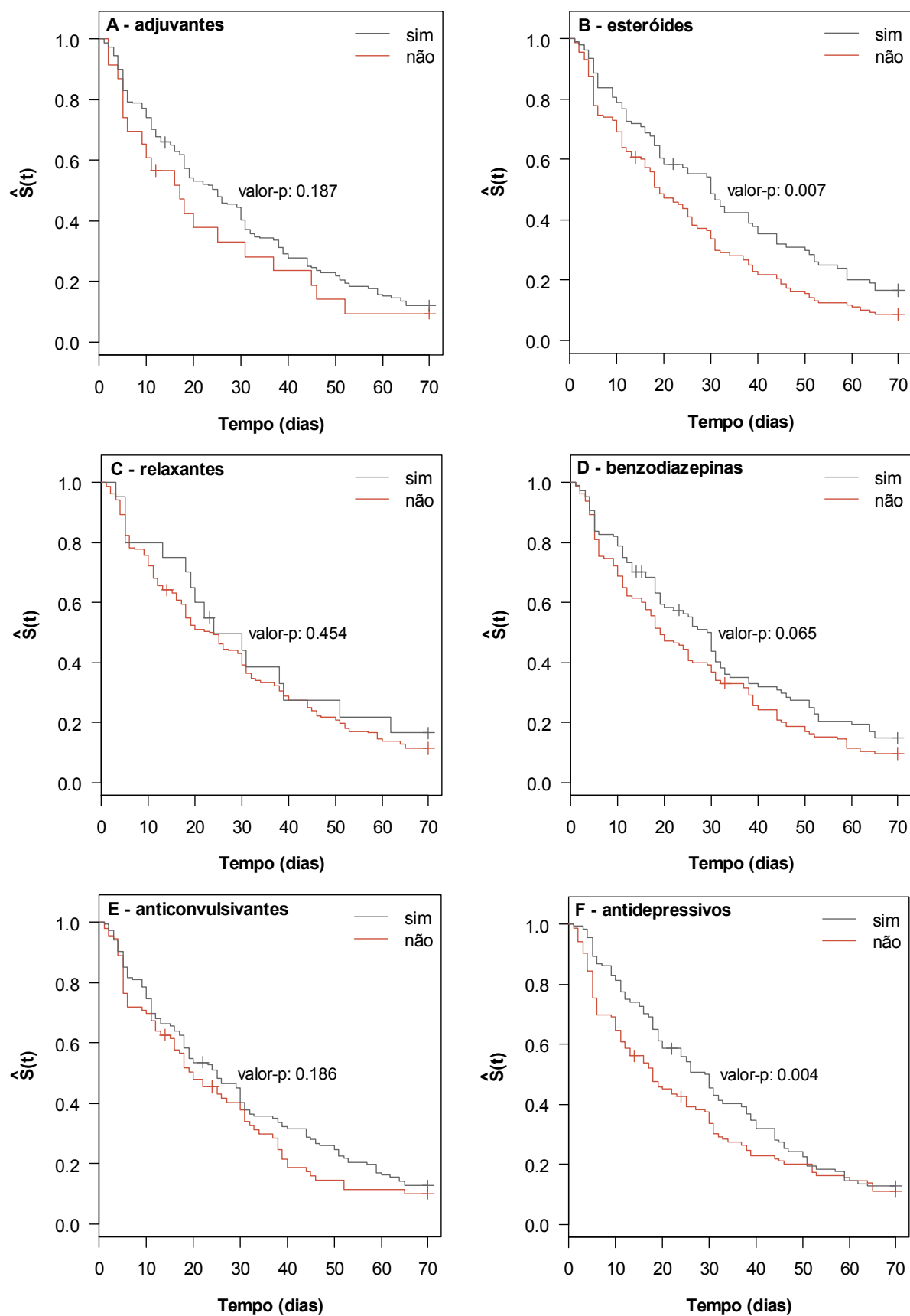


Figura A.6. Probabilidade de não controlar a dor oncológica ( $\hat{S}(t)$ ) estratificada pelas categorias das variáveis relacionadas com o tratamento farmacológico da dor. A – tipo de opiáceo, B – tolerância, C – rotação e D – analgésicos não opióides.



**Figura A.7.** Probabilidade de não controlar a dor oncológica ( $\hat{S}(t)$ ) estratificada pelas categorias das variáveis relacionadas com adjuvantes. A – adjuvantes, B – esteróides, C – relaxantes, D – benzodiazepinas, E – anticonvulsivantes, F – antidepressivos e G – butilescopolamina. (continua)

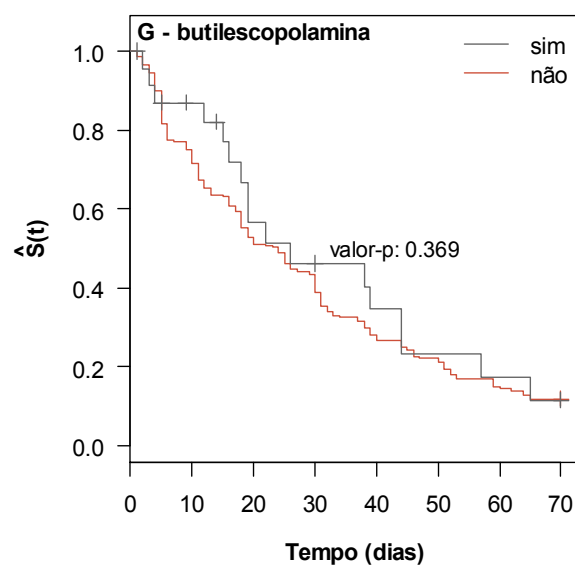


Figura A.7. Probabilidade de não controlar a dor oncológica ( $\hat{S}(t)$ ) estratificada pelas categorias das variáveis relacionadas com adjuvantes. A – adjuvantes, B – esteróides, C – relaxantes, D – benzodiazepinas, E – anticonvulsivantes, F – antidepressivos e G – butilescopolamina. (continuação)

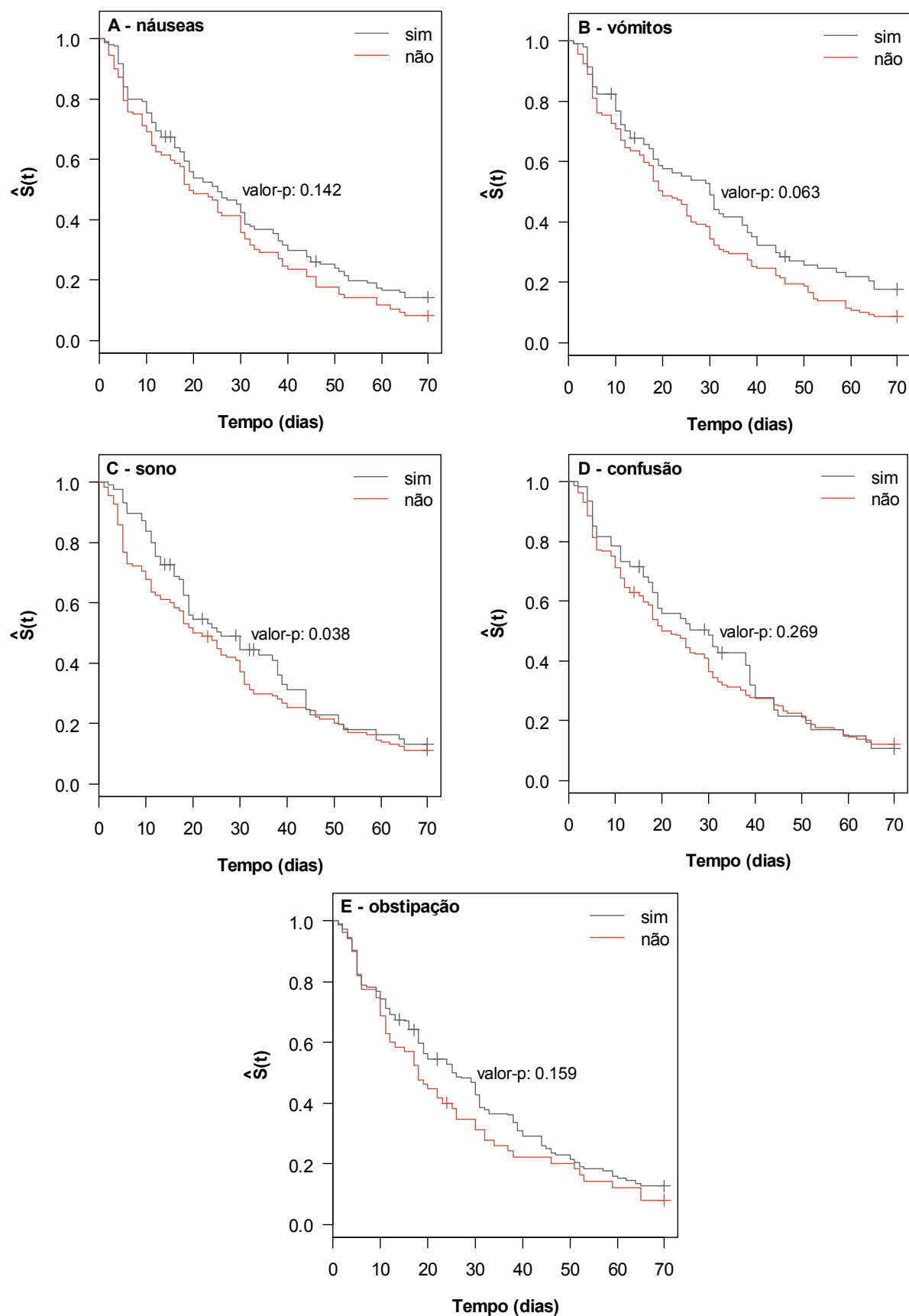


Figura A.8. Probabilidade de não controlar a dor oncológica ( $\hat{S}(t)$ ) estratificada pelas categorias das variáveis relacionadas com reacções adversas. A – náuseas, B – vômitos, C – sono, D – confusão, E – obstipação.



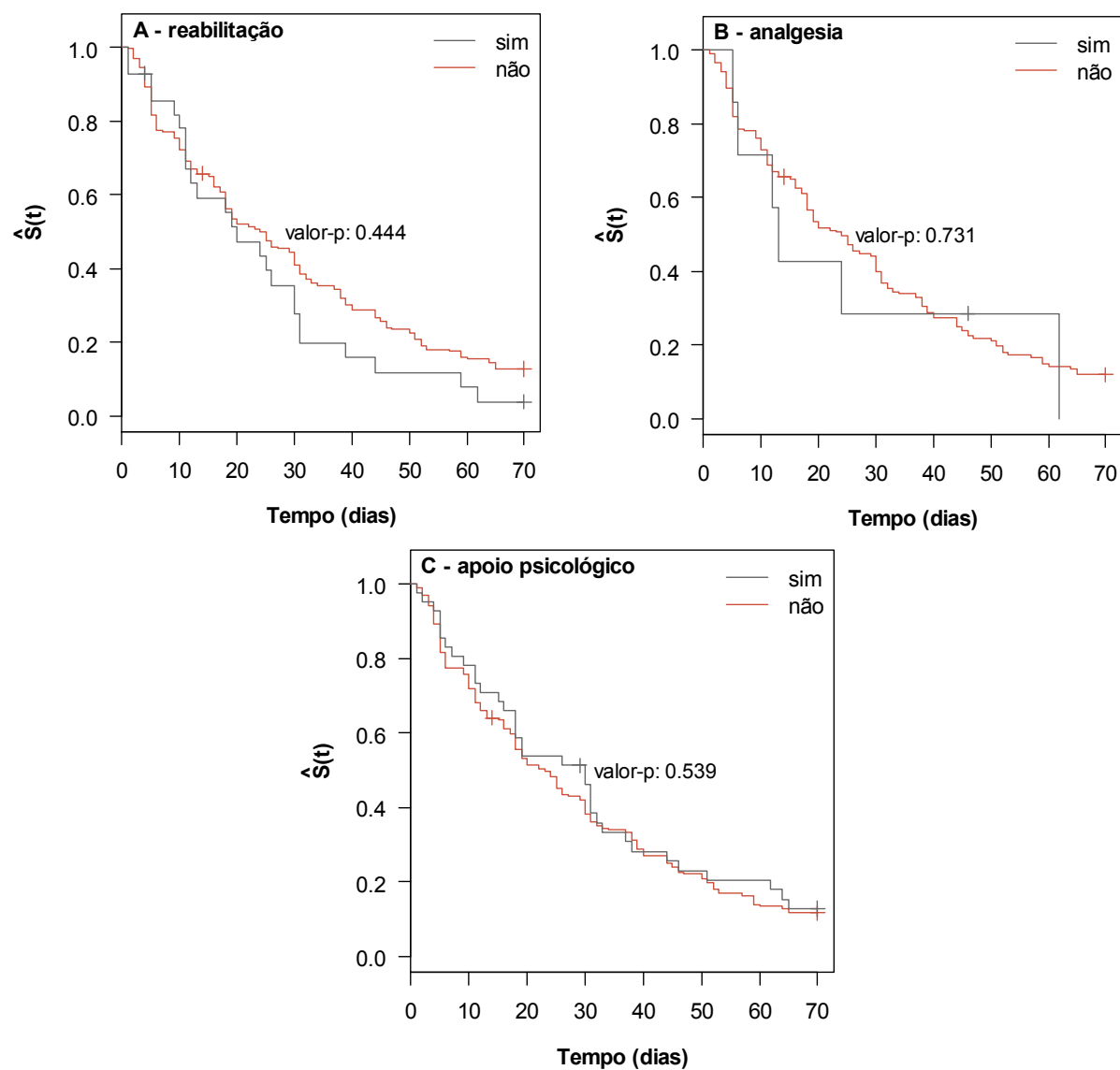


Figura A.9. Probabilidade de não controlar a dor oncológica ( $\hat{S}(t)$ ) estratificada pelas categorias das variáveis relacionadas com o tratamento não farmacológico da dor. A – reabilitação, B – analgesia e C – apoio psicológico.

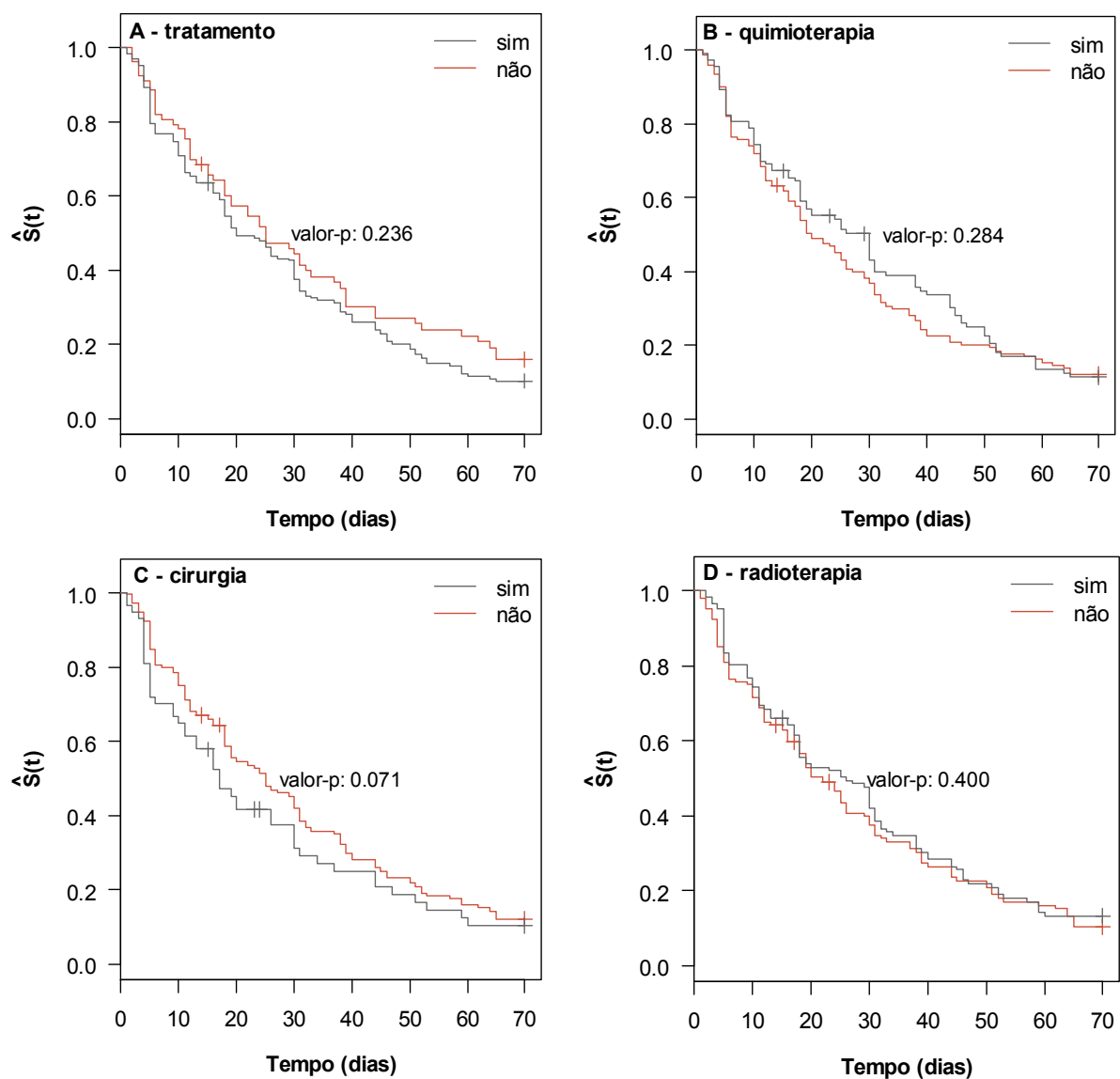


Figura A.10. Probabilidade de não controlar a dor oncológica ( $\hat{S}(t)$ ) estratificada pelas categorias das variáveis relacionadas com o tratamento da doença. A – tratamento, B – quimioterapia, C – cirurgia e D – radioterapia.

## Anexo B. RESULTADOS DOS MODELOS SIMPLES

Os resultados dos modelos simples para as distribuições Weibull, log-logística e log-normal são apresentados na Tabela B.1, na Tabela B.2 e na Tabela B.3, respectivamente. Para as características consideradas como categóricas referem-se as classes de referência: *Idade* (“< 65 anos”), *Estado civil* (“casado ou em união de facto”), *Vive com* (“esposo”), *Cuidador* (“outro”), *Educação* (“ensino básico”), *Situação profissional* (“activa”), *Rendimento* (“médio”), *Número de filhos* (“0”), *IMC* (“magreza”), *Número de comorbilidades* (“0”), *Estado cognitivo* (“deficitário”), *Dependência* (“independência”), *ECOG* (“0”), *Local do tumor primário* (“gastro-intestinal”), *Histologia* (“carcinoma”), *Número de metástases* (“0”), *Tipo de invasão* (“ambas”), *Distância da invasão* (“ambas”), *Mecanismo* (“mista”), *Frequência* (“episódica”), *Intensidade inicial* (“insuportável”) e *Tipo de opiáceo* (“forte”).

As variáveis *Estomas*, *Adição*, *Estado psicológico*, *Cuidados paliativos*, *Tolerância*, *Rotação*, *Analgésicos não opióides*, *Adjuvantes*, *Esteróides*, *Relaxantes*, *Benzodiazepinas*, *Anticonvulsivantes*, *Antidepressivos*, *Butilescopolamina*, *Náuseas*, *Vómitos*, *Sono*, *Confusão*, *Obstipação*, *Reabilitação*, *Analgesia*, *Apoio psicológico*, *Tratamento*, *Quimioterapia*, *Cirurgia* e *Radioterapia* são binárias, pelo que a referência é não ter a característica. As restantes variáveis são numéricas.

**Tabela B.1. Resultados dos modelos simples de distribuição Weibull.** (continua)

Variável	Estimativa	Erro padrão	Estatística de Wald		Teste de Razão de Verossimilhanças		
			Z	valor p	X	g.l.	valor p
Sexo <sub>masculino</sub>	0,136	0,128	1,070	0,286	1,14	1	0,29
Idade	-0,007	0,004	-1,700	0,090	2,92	1	0,09
Idade <sub>≥65anos</sub>	-0,138	0,128	-1,080	0,278	1,18	1	0,18
Estado civil <sub>outros</sub>	0,031	0,138	0,225	0,822	0,05	1	0,82
Vive com <sub>outro</sub>	-0,148	0,158	-0,932	0,351	1,17	1	0,56
Vive com <sub>sozinho</sub>	0,066	0,185	0,359	0,720			
Cuidador <sub>próprio</sub>	-0,201	0,133	-1,510	0,131	2,23	1	0,14
Educação <sub>iliteracia</sub>	0,076	0,180	0,425	0,671			
Educação <sub>ensino secundário</sub>	0,034	0,154	0,220	0,826	0,23	3	0,97
Educação <sub>ensino superior</sub>	0,082	0,306	0,269	0,788			
Situação profissional <sub>inactiva</sub>	0,325	0,335	0,972	0,331	0,85	1	0,36
Rendimento <sub>elevado</sub>	0,056	0,207	0,271	0,786	0,29	2	0,87
Rendimento <sub>baixo</sub>	-0,042	0,143	-0,291	0,771			

Tabela B.1. Resultados dos modelos simples de distribuição Weibull. (continuação)

Variável	Estimativa	Erro padrão	Estatística de Wald		Teste de Razão de Verosimilhanças		
			Z	valor p	X	g.l.	valor p
Número de filhos	-0,042	0,040	-1,060	0,288	1,08	1	0,30
Número de filhos <sub>1 a 2</sub>	-0,039	0,173	-0,227	0,821	0,25	2	0,88
Número de filhos <sub>3 ou mais</sub>	-0,096	0,197	-0,486	0,627			
Peso	0,003	0,005	0,617	0,537	0,38	1	0,54
Peso (transformação logarítmica)	0,315	0,336	0,935	0,350	0,87	1	0,35
Peso (transformação quadrática): peso	0,062	0,032	1,910	0,056	3,37	2	0,19
Peso (transformação quadrática): peso <sup>2</sup>	0,000	0,000	-1,850	0,064			
Altura	1,404	0,799	1,758	0,079	3,11	1	0,08
Altura (transformação quadrática): altura	38,515	19,777	1,950	0,052	6,30	2	0,04
Altura (transformação quadrática): altura <sup>2</sup>	-11,376	6,051	-1,880	0,060			
IMC	-0,002	0,013	-0,118	0,906	0,01	1	0,91
IMC (transformação cúbica): IMC	0,406	0,438	0,927	0,354			
IMC (transformação cúbica): IMC <sup>2</sup>	-0,015	0,016	-0,888	0,374	0,99	3	0,80
IMC (transformação cúbica): IMC <sup>3</sup>	0,000	0,000	0,083	0,404			
IMC <sub>normal</sub>	0,044	0,209	0,211	0,833			
IMC <sub>obesidade</sub>	0,068	0,224	0,305	0,761	0,57	3	0,90
IMC <sub>peso em excesso</sub>	-0,103	0,277	-0,373	0,709			
Número de comorbilidades	-0,053	0,039	-1,370	0,170	1,82	1	0,18
Número de comorbilidades <sub>1 a 2</sub>	0,089	0,173	0,513	0,608	1,95	2	0,38
Número de comorbilidades <sub>3 ou mais</sub>	-0,112	0,182	-0,616	0,538			
Número de estomas	0,054	0,094	0,573	0,567	0,33	1	0,56
Estomas	0,072	0,134	0,539	0,590	0,29	1	0,59
Estado cognitivo <sub>normal</sub>	-0,024	0,201	-0,121	0,904	0,01	1	0,90
Adição	0,321	0,151	2,120	0,034	4,77	1	0,03
Estado psicológico	0,311	0,185	1,680	0,094	2,60	1	0,11
Dependência <sub>parcial</sub>	-0,043	0,137	-0,315	0,753	0,28	2	0,87
Dependência <sub>total</sub>	0,057	0,201	0,282	0,778			
ECOG	-0,002	0,052	-0,043	0,966	0,00	1	0,97
ECOG <sub>1</sub>	0,095	0,163	0,581	0,561			
ECOG <sub>2</sub>	-0,098	0,200	-0,488	0,626	1,10	4	0,89
ECOG <sub>3</sub>	0,046	0,224	0,205	0,838			
ECOG <sub>4</sub>	0,051	0,252	0,201	0,841			
Cuidados paliativos	0,158	0,129	1,230	0,219	1,51	1	0,22
Local do tumor primário <sub>ginecológico</sub>	-0,958	0,183	-0,316	0,752			
Local do tumor primário <sub>otorrino-cabeça-pescoço</sub>	0,049	0,173	0,285	0,776	0,69	3	0,87
Local do tumor primário <sub>outros</sub>	0,089	0,191	0,465	0,642			
Histologia <sub>não carcinoma</sub>	0,198	0,218	0,908	0,364	0,87	1	0,35
N.º de metástases	0,036	0,045	0,808	0,419	0,67	1	0,41
N.º de metástases (transf. cúbica): n.º de	-0,367	0,218	-1,680	0,092	4,30	3	0,23

Tabela B.1. Resultados dos modelos simples de distribuição Weibull. (continuação)

Variável	Estimativa	Erro padrão	Estatística de Wald		Teste de Razão de Verossimilhanças		
			Z	valor p	X	g.l.	valor p
metástases							
N.º de metástases (transf. cúbica): n.º de metástases <sup>2</sup>	0,173	0,093	1,860	0,063			
N.º de metástases (transf. cúbica): n.º de metástases <sup>3</sup>	-0,017	0,010	-1,740	0,083			
N.º de metástases <sub>1</sub>	-0,111	0,172	-0,642	0,521			
N.º de metástases <sub>2</sub>	-0,272	0,187	-1,457	0,145	5,40	3	0,14
N.º de metástases <sub>3</sub> ou mais	0,153	0,191	0,800	0,424			
Tipo de invasão <sub>nenhuma</sub>	0,470	0,540	0,870	0,384			
Tipo de invasão <sub>neural</sub>	0,499	0,610	0,818	0,414	0,84	3	0,84
Tipo de invasão <sub>vascular</sub>	0,383	0,564	0,679	0,497			
Distância da invasão <sub>distante</sub>	0,185	0,411	0,451	0,652			
Distância da invasão <sub>local</sub>	0,027	0,386	0,069	0,945	6,16	3	0,10
Distância da invasão <sub>nenhuma</sub>	-0,259	0,391	-0,661	0,509			
Tempo com dor	0,026	0,017	1,510	0,131	2,47	1	0,12
Tempo com dor (transf. quadrática): tempo	0,005	0,043	0,107	0,914			
Tempo com dor (transf. quadrática): tempo <sup>2</sup>	0,001	0,002	0,530	0,596	2,76	2	0,25
Mecanismo <sub>neuropática</sub>	0,293	0,422	0,695	0,487			
Mecanismo <sub>nociceptiva</sub>	-0,062	0,137	-0,452	0,651	0,82	2	0,66
Frequência <sub>nãoepisódica</sub>	-0,273	0,149	-1,830	0,067	3,19	1	0,07
Intensidade inicial	0,109	0,035	3,150	0,002	9,62	1	0,00
Intensidade inicial <sub>intensa</sub>	-0,401	0,139	-2,890	0,004			
Intensidade inicial <sub>moderada</sub>	-0,574	0,203	-2,830	0,005	12,09	2	0,00
Tipo de opiáceo <sub>fraco</sub>	-0,413	0,139	-2,980	0,003			
Tipo de opiáceo <sub>nenhum</sub>	-1,855	0,291	-6,380	0,000	29,67	2	0,00
Tolerância	0,918	0,147	6,240	0,000	46,51	1	0,00
Rotação	0,661	0,199	3,320	0,001	13,35	1	0,00
Analgésicos não opióides	0,312	0,334	0,935	0,350	0,79	1	0,37
Adjuvantes	0,241	0,218	1,110	0,268	1,14	1	0,28
Esteróides	0,357	0,130	2,740	0,006	7,67	1	0,01
Relaxantes	0,178	0,241	0,736	0,462	0,57	1	0,45
Benzodiazepinas	0,240	0,130	1,850	0,065	3,46	1	0,06
Anticonvulsivantes	0,188	0,134	1,400	0,160	1,92	1	0,17
Antidepressivo	0,246	0,128	1,930	0,054	3,75	1	0,05
Butilescolamina	0,149	0,235	0,635	0,525	0,42	1	0,52
Náuseas (variável numérica)	0,129	0,066	1,950	0,051	3,87	1	0,05
Náuseas (variável binária)	0,204	0,129	1,580	0,113	2,47	1	0,12
Vômitos (variável numérica)	0,207	0,087	2,390	0,017	6,21	1	0,01
Vômitos (variável binária)	0,298	0,135	2,210	0,027	5,04	1	0,03

**Tabela B.1. Resultados dos modelos simples de distribuição Weibull. (continuação)**

Variável	Estimativa	Erro padrão	Estatística de Wald		Teste de Razão de Verossimilhanças		
			Z	valor p	X	g.l.	valor p
Sono (variável numérica)	0,110	0,101	1,080	0,279	1,23	1	0,27
Sono (variável binária)	0,186	0,140	1,330	0,185	1,82	1	0,18
Confusão (variável numérica)	0,121	0,105	1,150	0,249	1,41	1	0,23
Confusão (variável binária)	0,095	0,153	0,620	0,535	0,39	1	0,53
Obstipação (variável numérica)	0,008	0,053	0,151	0,880	0,02	1	0,88
Obstipação (variável binária)	0,220	0,141	1,560	0,119	2,33	1	0,13
Reabilitação	-0,277	0,197	-1,400	0,160	1,83	1	0,18
Analgesia	-0,152	0,384	-0,396	0,692	0,15	1	0,70
Apoio psicológico	0,091	0,172	0,532	0,595	0,19	1	0,59
Tratamento	-0,193	0,142	-1,360	0,174	1,90	1	0,17
Quimioterapia	0,111	0,129	0,859	0,390	0,74	1	0,39
Cirurgia	-0,190	0,152	-1,250	0,212	1,50	1	0,22
Radioterapia	0,091	0,128	0,709	0,478	0,50	1	0,48

Tabela B.2. Resultados dos modelos simples de distribuição log-logística. (continua)

Variável	Estimativa	Erro padrão	Estatística de Wald		Teste de Razão de Verosimilhanças		
			Z	valor p	X	g.l.	valor p
Sexo <sub>masculino</sub>	0,099	0,149	0,666	0,505	0,44	1	0,50
Idade	-0,006	0,005	-1,110	0,269	1,22	1	0,27
Idade <sub>≥65anos</sub>	-0,129	0,149	-0,866	0,386	0,75	1	0,39
Estado civil <sub>outros</sub>	0,104	0,159	0,655	0,513	0,43	1	0,51
Vive com <sub>outro</sub>	-0,161	0,186	-0,865	0,387	1,92	2	0,38
Vive com <sub>sozinho</sub>	0,184	0,211	0,873	0,383			
Cuidador <sub>próprio</sub>	-0,283	0,157	-1,800	0,071	3,24	1	0,07
Educação <sub>iliteracia</sub>	0,122	0,204	0,597	0,551			
Educação <sub>ensino secundário</sub>	-0,017	0,181	-0,094	0,925	0,58	3	0,90
Educação <sub>ensino superior</sub>	0,151	0,349	0,432	0,666			
Situação profissional <sub>inactiva</sub>	0,882	0,423	2,090	0,037	4,04	1	0,04
Rendimento <sub>elevado</sub>	0,153	0,231	0,661	0,509	2,52	2	0,28
Rendimento <sub>baixo</sub>	-0,168	0,163	-1,029	0,303			
Número de filhos	-0,024	0,044	-0,551	0,582	0,30	1	0,58
Número de filhos <sub>1 a 2</sub>	0,008	0,198	0,042	0,967	0,36	2	0,84
Número de filhos <sub>3 ou mais</sub>	-0,097	0,228	-0,425	0,671			
Peso	0,008	0,006	1,460	0,145	2,09	1	0,15
Peso (tranf. logarímic)	0,632	0,357	1,771	0,077	3,07	1	0,08
Peso (transformação quadrática): peso	0,073	0,041	1,785	0,074	4,74	2	0,09
Peso (transformação quadrática): peso <sup>2</sup>	0,000	0,000	-1,581	0,114			
Altura	1,100	0,901	1,220	0,222	1,48	1	0,22
Altura (transformação quadrática): altura	52,643	22,602	2,330	0,020	6,49	2	0,04
Altura (transformação quadrática): altura <sup>2</sup>	-14,839	6,945	-2,280	0,023			
IMC	0,016	0,015	1,040	0,298	1,08	1	0,30
IMC (transformação cúbica): IMC	-0,529	0,479	1,106	0,269			
IMC (transformação cúbica): IMC <sup>2</sup>	-0,019	0,018	-1,060	0,289	2,20	3	0,53
IMC (transformação cúbica): IMC <sup>3</sup>	0,000	0,000	1,033	0,301			
IMC <sub>normal</sub>	0,114	0,246	0,464	0,642			
IMC <sub>obesidade</sub>	0,175	0,263	0,668	0,504	0,70	3	0,87
IMC <sub>peso em excesso</sub>	0,242	0,320	0,755	0,450			
Número de comorbilidades	-0,038	0,042	-0,900	0,368	0,80	1	0,37
Número de comorbilidades <sub>1 a 2</sub>	0,018	0,202	0,089	0,929	1,05	2	0,59
Número de comorbilidades <sub>3 ou mais</sub>	-0,146	0,211	-0,692	0,489			
Número de estomas	0,010	0,110	0,092	0,927	0,01	1	0,93
Estomas	0,026	0,155	0,268	0,866	0,03	1	0,87
Estado cognitivo <sub>normal</sub>	-0,126	0,239	-0,525	0,599	0,27	1	0,60
Adição	0,355	0,172	2,070	0,039	4,24	1	0,04
Estado psicológico	0,389	0,222	1,750	0,080	3,04	1	0,08

Tabela B.2. Resultados dos modelos simples de distribuição log-logística. (continuação)

Variável	Estimativa	Erro padrão	Estatística de Wald		Teste de Razão de Verosimilhanças		
			Z	valor p	X	g.l.	valor p
Dependência <sub>parcial</sub>	-0,022	0,161	-0,136	0,892	0,53	2	0,77
Dependência <sub>total</sub>	0,141	0,228	0,618	0,537			
ECOG	0,021	0,061	0,346	0,730	1,93	4	0,75
ECOG <sub>1</sub>	0,195	0,194	1,004	0,316			
ECOG <sub>2</sub>	-0,047	0,238	-0,199	0,843			
ECOG <sub>3</sub>	0,193	0,261	0,740	0,459			
ECOG <sub>4</sub>	0,142	0,292	0,487	0,627	4,89	1	0,03
Cuidados paliativos	0,330	0,148	2,230	0,026			
Local do tumor primário <sub>ginecológico</sub>	-0,111	0,214	-0,520	0,603	1,46	3	0,69
Local do tumor primário <sub>otorrino-cabeça-pescoço</sub>	0,131	0,199	0,656	0,512			
Local do tumor primário <sub>outros</sub>	0,018	0,222	0,079	0,937			
Histologia <sub>não carcinoma</sub>	0,234	0,251	0,933	0,351	0,86	1	0,35
N.º de metástases	0,046	0,055	0,835	0,403			
N.º de metástases (transf. cúbica): n.º de metástases	-0,516	0,237	-2,170	0,030	6,69	3	0,08
N.º de metástases (transf. cúbica): n.º de metástases <sup>2</sup>	0,244	0,097	2,510	0,012			
N.º de metástases (transf. cúbica): n.º de metástases <sup>3</sup>	-0,024	0,010	-2,470	0,013			
N.º de metástases <sub>1</sub>	-0,149	0,201	-0,741	0,459	7,86	3	0,05
N.º de metástases <sub>2</sub>	-0,384	0,219	-1,752	0,080			
N.º de metástases <sub>3</sub> ou mais	0,208	0,219	0,949	0,343			
Tipo de invasão <sub>nenhuma</sub>	0,493	0,683	0,722	0,470	0,71	3	0,87
Tipo de invasão <sub>neural</sub>	0,360	0,761	0,473	0,637			
Tipo de invasão <sub>vascular</sub>	0,419	0,709	0,592	0,554			
Distância da invasão <sub>distante</sub>	-0,025	0,462	-0,055	0,956	4,47	3	0,21
Distância da invasão <sub>local</sub>	-0,159	0,430	0,371	0,711			
Distância da invasão <sub>nenhuma</sub>	-0,446	0,438	-1,018	0,308			
Tempo com dor	0,034	0,019	1,840	0,066	3,42	1	0,06
Tempo com dor (transf. quadrática): tempo	0,013	0,047	0,271	0,786			
Tempo com dor (transf. quadrática): tempo <sup>2</sup>	0,001	0,002	0,494	0,622	3,67	2	0,16
Mecanismo <sub>neuropática</sub>	0,582	0,427	1,362	0,173			
Mecanismo <sub>nociceptiva</sub>	-0,018	0,161	-0,111	0,911	1,93	2	0,38
Frequência <sub>não episódica</sub>	-0,296	0,179	-1,650	0,099			
Intensidade inicial	0,216	0,044	4,890	0,000	23,33	1	0,00
Intensidade inicial <sub>intensa</sub>	-0,521	0,150	-3,470	0,001			
Intensidade inicial <sub>moderada</sub>	-1,203	0,263	-4,580	0,000	24,80	2	0,00
Tipo de opiáceo <sub>fraco</sub>	-0,598	0,161	-3,720	0,000			
Tipo de opiáceo <sub>nenhum</sub>	-2,063	0,354	-5,830	0,000	37,96	2	0,00



Tabela B.2. Resultados dos modelos simples de distribuição log-logística. (continuação)

Variável	Estimativa	Erro padrão	Estatística de Wald		Teste de Razão de Verossimilhanças		
			Z	valor p	X	g.l.	valor p
Tolerância	1,058	0,152	6,960	0,000	46,99	1	0,00
Rotação	0,717	0,211	3,400	0,001	11,46	1	0,00
Analgésicos não opióides	0,263	0,409	0,644	0,519	0,42	1	0,52
Adjuvantes	0,351	0,263	1,330	0,182	1,77	1	0,18
Esteróides	0,405	0,150	2,700	0,007	7,23	1	0,01
Relaxantes	0,223	0,273	0,818	0,414	0,67	1	0,41
Benzodiazepinas	0,296	0,150	1,980	0,048	3,88	1	0,05
Anticonvulsivantes	0,215	0,157	1,370	0,170	1,88	1	0,17
Antidepressivos	0,447	0,146	0,070	0,002	9,25	1	0,00
Butilescopolamina	0,262	0,262	0,999	0,318	1,00	1	0,32
Náuseas (variável numérica)	0,126	0,077	1,650	0,099	2,72	1	0,10
Náuseas (variável binária)	0,218	0,151	1,440	0,149	2,08	1	0,15
Vômitos (variável numérica)	0,213	0,098	2,180	0,029	4,71	1	0,03
Vômitos (variável binária)	0,297	0,156	1,910	0,057	3,62	1	0,06
Sono (variável numérica)	0,195	0,107	1,830	0,068	3,40	1	0,07
Sono (variável binária)	0,337	0,156	2,150	0,031	4,66	1	0,03
Confusão (variável numérica)	0,204	0,120	1,700	0,089	2,87	1	0,09
Confusão (variável binária)	0,202	0,175	1,160	0,248	1,33	1	0,25
Obstipação (variável numérica)	0,028	0,058	0,491	0,624	0,24	1	0,62
Obstipação (variável binária)	0,240	0,164	1,460	0,144	2,11	1	0,15
Reabilitação (variável numérica)	-0,154	0,230	-0,669	0,503	0,45	1	0,50
Analgesia	-0,222	0,450	-0,492	0,622	0,24	1	0,62
Apoio psicológico	0,127	0,200	0,633	0,527	0,40	1	0,53
Tratamento	-0,187	0,164	-1,150	0,252	1,32	1	0,25
Quimioterapia	0,179	0,149	1,200	0,230	1,43	1	0,23
Cirurgia	-0,314	0,182	-1,730	0,084	2,97	1	0,09
Radioterapia	0,117	0,149	0,788	0,431	0,62	1	0,43

Tabela B.3. Resultados dos modelos simples de distribuição log-normal. (continua)

Variável	Estimativa	Erro padrão	Estatística de Wald		Teste de Razão de Verosimilhanças		
			Z	valor p	X	g.l.	valor p
Sexo <sub>masculino</sub>	0,117	0,147	0,797	0,426	0,64	1	0,43
Idade	-0,006	0,005	-1,170	0,240	1,38	1	0,24
Idade <sub>≥65anos</sub>	-0,130	0,147	-0,884	0,377	0,78	1	0,38
Estado civil <sub>outros</sub>	0,111	0,159	0,694	0,487	0,48	1	0,49
Vive com <sub>outro</sub>	-0,140	0,183	-0,764	0,445	1,59	2	0,45
Vive com <sub>sozinho</sub>	0,177	0,214	0,826	0,409			
Cuidador <sub>próprio</sub>	-0,259	0,154	-1,680	0,093	2,82	1	0,09
Educação <sub>iliteracia</sub>	0,185	0,207	0,892	0,372			
Educação <sub>ensino secundário</sub>	0,020	0,176	0,111	0,912	0,94	3	0,82
Educação <sub>ensino superior</sub>	0,157	0,347	0,453	0,651			
Situação profissional <sub>inactiva</sub>	0,759	0,375	2,020	0,043	4,03	1	0,05
Rendimento <sub>elevado</sub>	0,127	0,239	0,533	0,594	2,76	2	0,25
Rendimento <sub>baixo</sub>	-0,194	0,162	-1,200	0,230			
Número de filhos	-0,025	0,046	-0,537	0,591	0,29	1	0,59
Número de filhos <sub>1 a 2</sub>	0,004	0,194	0,021	0,983	0,25	2	0,88
Número de filhos <sub>3 ou mais</sub>	-0,083	0,225	-0,370	0,712			
Peso	0,008	0,006	1,340	0,181	1,77	1	0,18
Peso (tranf. logarímica)	0,574	0,353	1,625	0,104	2,61	1	0,11
Peso (transformação quadrática): peso	0,070	0,040	1,757	0,079	4,26	2	0,12
Peso (transformação quadrática): peso <sup>2</sup>	0,000	0,000	-1,580	0,114			
Altura	0,757	0,854	0,886	0,375	0,79	1	0,38
Altura (transformação quadrática): altura	55,808	21,276	2,620	0,009	7,39	2	0,03
Altura (transformação quadrática): altura <sup>2</sup>	-16,849	6,505	-2,590	0,010			
IMC	0,016	0,015	1,070	0,285	1,14	1	0,29
IMC (transformação cúbica): IMC	0,460	0,478	0,962	0,336			
IMC (transformação cúbica): IMC <sup>2</sup>	-0,017	0,018	-0,912	0,362	2,01	3	0,57
IMC (transformação cúbica): IMC <sup>3</sup>	0,000	0,000	0,883	0,377			
IMC <sub>normal</sub>	0,100	0,233	0,431	0,667			
IMC <sub>obesidade</sub>	0,169	0,252	0,670	0,503	0,67	3	0,88
IMC <sub>peso em excesso</sub>	0,228	0,325	0,702	0,483			
Número de comorbilidades	-0,026	0,043	-0,609	0,542	0,37	1	0,54
Número de comorbilidades <sub>1 a 2</sub>	0,048	0,200	0,238	0,812	0,47	2	0,79
Número de comorbilidades <sub>3 ou mais</sub>	-0,066	0,211	-0,311	-0,756			
Número de estomas	0,022	0,107	0,208	0,835	0,04	1	0,84
Estomas	0,057	0,154	0,370	0,711	0,14	1	0,71
Estado cognitivo <sub>normal</sub>	-0,055	0,234	-0,234	0,815	0,05	1	0,81
Adição	0,309	0,171	1,810	0,070	3,27	1	0,07

Tabela B.3. Resultados dos modelos simples de distribuição log-normal. (continuação)

Variável	Estimativa	Erro padrão	Estatística de Wald		Teste de Razão de Verosimilhanças		
			Z	valor p	X	g.l.	valor p
Estado psicológico	0,336	0,220	1,530	0,126	2,34	1	0,13
Dependência <sub>parcial</sub>	-0,012	0,158	-0,077	0,939	0,47	2	0,79
Dependência <sub>total</sub>	0,137	0,225	0,607	0,544			
ECOG	0,016	0,059	0,275	0,783	0,08	1	0,78
ECOG <sub>1</sub>	0,233	0,189	1,236	0,216			
ECOG <sub>2</sub>	-0,025	0,232	-1,070	0,915	2,24	4	0,69
ECOG <sub>3</sub>	0,154	0,254	0,606	0,545			
ECOG <sub>4</sub>	0,149	0,282	0,529	0,597			
Cuidados paliativos	0,278	0,147	1,890	0,059	3,56	1	0,06
Local do tumor primário <sub>ginecológico</sub>	-0,113	0,210	-0,541	0,589			
Local do tumor primário <sub>otorrino-cabeça-pescoço</sub>	0,113	0,200	0,565	0,572	1,31	3	0,73
Local do tumor primário <sub>outros</sub>	-0,025	0,215	-0,118	0,906			
Histologia <sub>não carcinoma</sub>	0,136	0,244	0,556	0,578	0,31	1	0,58
N.º de metástases	0,052	0,054	0,972	0,331	0,95	1	0,33
N.º de metástases (transf. cúbica): n.º de metástases	-0,451	0,236	-1,910	0,056			
N.º de metástases (transf. cúbica): n.º de metástases <sup>2</sup>	0,220	0,098	2,260	0,024	5,98	3	0,11
N.º de metástases (transf. cúbica): n.º de metástases <sup>3</sup>	-0,022	0,010	-2,190	0,028			
N.º de metástases <sub>1</sub>	-0,116	0,199	-0,583	0,560			
N.º de metástases <sub>2</sub>	-0,318	0,215	-1,483	0,138	7,28	3	0,06
N.º de metástases <sub>3</sub> ou mais	0,251	0,218	1,150	0,250			
Tipo de invasão <sub>nenhuma</sub>	0,450	0,671	0,670	0,503			
Tipo de invasão <sub>neural</sub>	0,385	0,743	0,518	0,604	0,48	3	0,92
Tipo de invasão <sub>vascular</sub>	0,426	0,698	0,610	0,542			
Distância da invasão <sub>distante</sub>	-0,006	0,467	-0,013	0,990			
Distância da invasão <sub>local</sub>	-0,097	0,440	-0,220	0,826	5,15	3	0,16
Distância da invasão <sub>nenhuma</sub>	-0,423	0,447	-0,946	0,344			
Tempo com dor	0,038	0,019	1,960	0,050	3,83	1	0,05
Tempo com dor (transf. quadrática): tempo	0,012	0,047	0,252	0,801	4,21	2	0,12
Tempo com dor (transf. quadrática): tempo <sup>2</sup>	0,001	0,002	0,613	0,540			
Mecanismo <sub>neuropática</sub>	0,668	0,488	1,370	0,171	2,01	2	0,37
Mecanismo <sub>nociceptiva</sub>	-0,035	0,159	-0,220	0,826			
frequencia2 <sub>não episódica</sub>	-0,323	0,174	-1,860	0,063	3,43	1	0,06
Intensidade inicial	0,211	0,039	5,410	0,000	27,86	1	0,00
Intensidade inicial <sub>intensa</sub>	-0,504	0,150	-3,360	0,001	28,63	2	0,00
Intensidade inicial <sub>moderada</sub>	-1,160	0,219	-5,290	0,000			
Tipo de opiáceo <sub>fraco</sub>	-0,529	0,157	-3,380	0,001	37,98	2	0,00

Tabela B.3. Resultados dos modelos simples de distribuição log-normal. (continuação)

Variável	Estimativa	Erro padrão	Estatística de Wald		Teste de Razão de Verosimilhanças		
			Z	valor p	X	g.l.	valor p
Tipo de ópiaceo <sub>nenhum</sub>	-2,001	0,346	-5,780	0,000			
Tolerância	1,074	0,154	7,000	0,000	47,39	1	0,00
Rotação	0,699	0,210	3,340	0,001	11,17	1	0,00
Analgésicos não opióides	0,534	0,370	1,440	0,149	2,05	1	0,15
Adjuvantes	0,319	0,256	1,250	0,212	1,55	1	0,21
Esteróides	0,398	0,148	2,680	0,007	7,11	1	0,01
Relaxantes	0,227	0,275	0,824	0,410	0,68	1	0,41
Benzodiazepinas	0,275	0,149	1,850	0,065	3,39	1	0,07
Anticonvulsivantes	0,221	0,154	1,430	0,152	2,04	1	0,15
Antidepressivo	0,444	0,144	3,090	0,002	9,39	1	0,00
Butilescopolamina	0,229	0,266	0,862	0,389	0,74	1	0,39
Náuseas (variável numérica)	0,131	0,075	1,750	0,080	3,05	1	0,08
Náuseas (variável binária)	0,237	0,148	1,600	0,110	2,55	1	0,11
Vómitos (variável numérica)	0,195	0,097	2,020	0,044	4,07	1	0,04
Vômito (variável binária)	0,308	0,153	2,010	0,045	4,02	1	0,05
Sono (variável numérica)	0,224	0,108	2,070	0,038	4,33	1	0,04
Sono (variável binária)	0,381	0,157	2,430	0,015	5,90	1	0,02
Confusão (variável numérica)	0,206	0,122	1,690	0,091	2,86	1	0,09
Confusão (variável binária)	0,201	0,175	1,150	0,250	1,32	1	0,25
Obstipação (variável numérica)	0,025	0,058	0,426	0,670	0,18	1	0,67
Obstipação (variável binária)	0,199	0,164	1,210	0,226	1,46	1	0,23
Reabilitação	-0,211	0,236	-895,000	0,371	0,80	1	0,37
Analgesia	-0,129	0,449	-0,288	0,774	0,08	1	0,77
Apoio psicológico	0,103	0,200	0,515	0,607	0,27	1	0,61
Tratamento	-0,193	0,161	-1,190	0,233	1,42	1	0,23
Quimioterapia	0,155	0,148	1,050	0,295	1,09	1	0,30
Cirurgia	-0,314	0,175	-1,790	0,074	3,18	1	0,08
Radioterapia	0,155	0,147	1,060	0,289	1,12	1	0,29

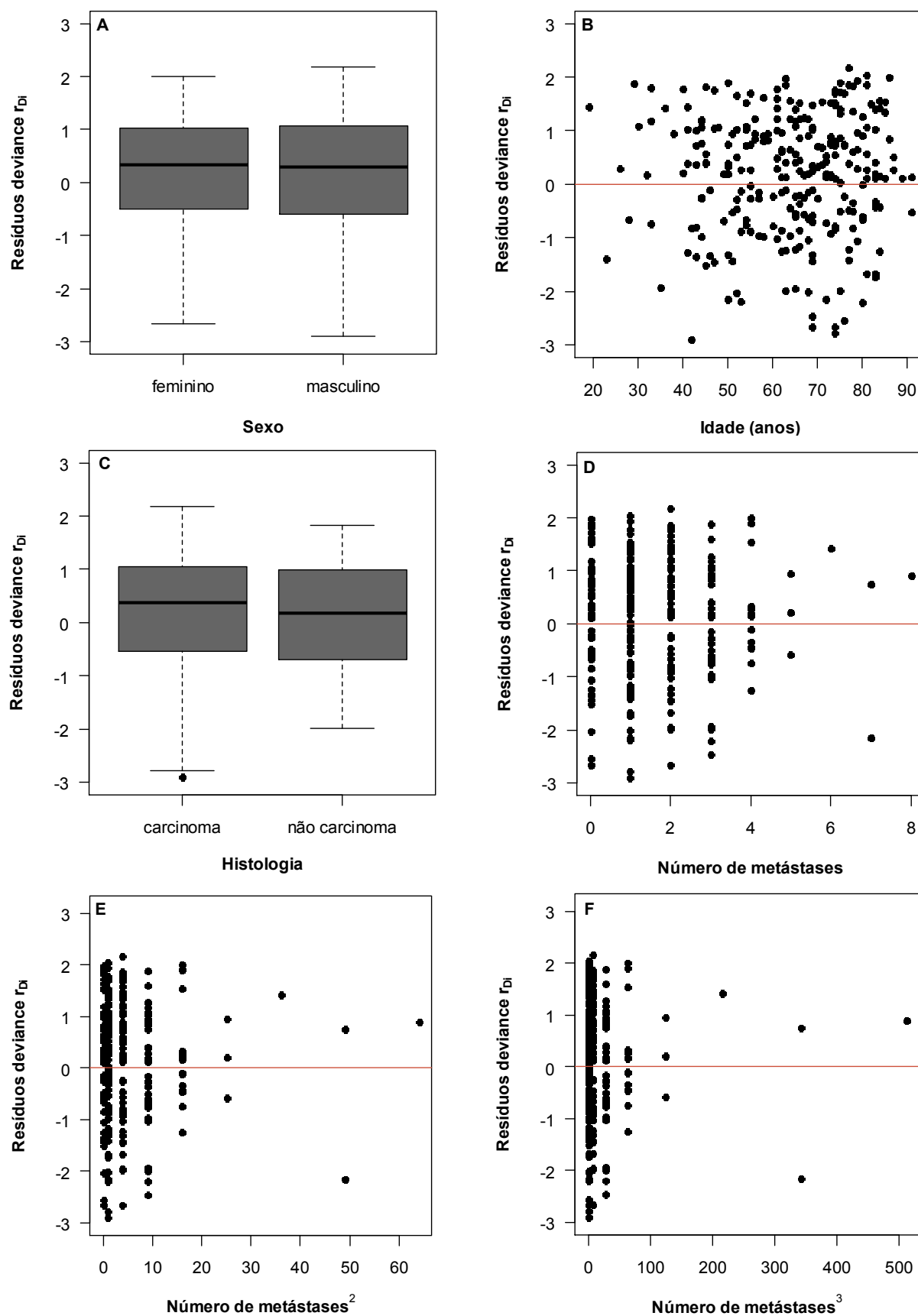
Anexo C. RESÍDUOS *DEVIANCE*

Figura C.1. Resíduos *deviance* do modelo weib1 em função das covariáveis retidas no modelo. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases (termo linear), E – Número de metástases (termo quadrático), F – Número de metástases (termo cúbico), G – Peso (termo linear), H – Peso (termo quadrático), I – Intensidade inicial, J – Tipo de opiáceo, K – Rotação, L – Náuseas e M – Tratamento. (continua)

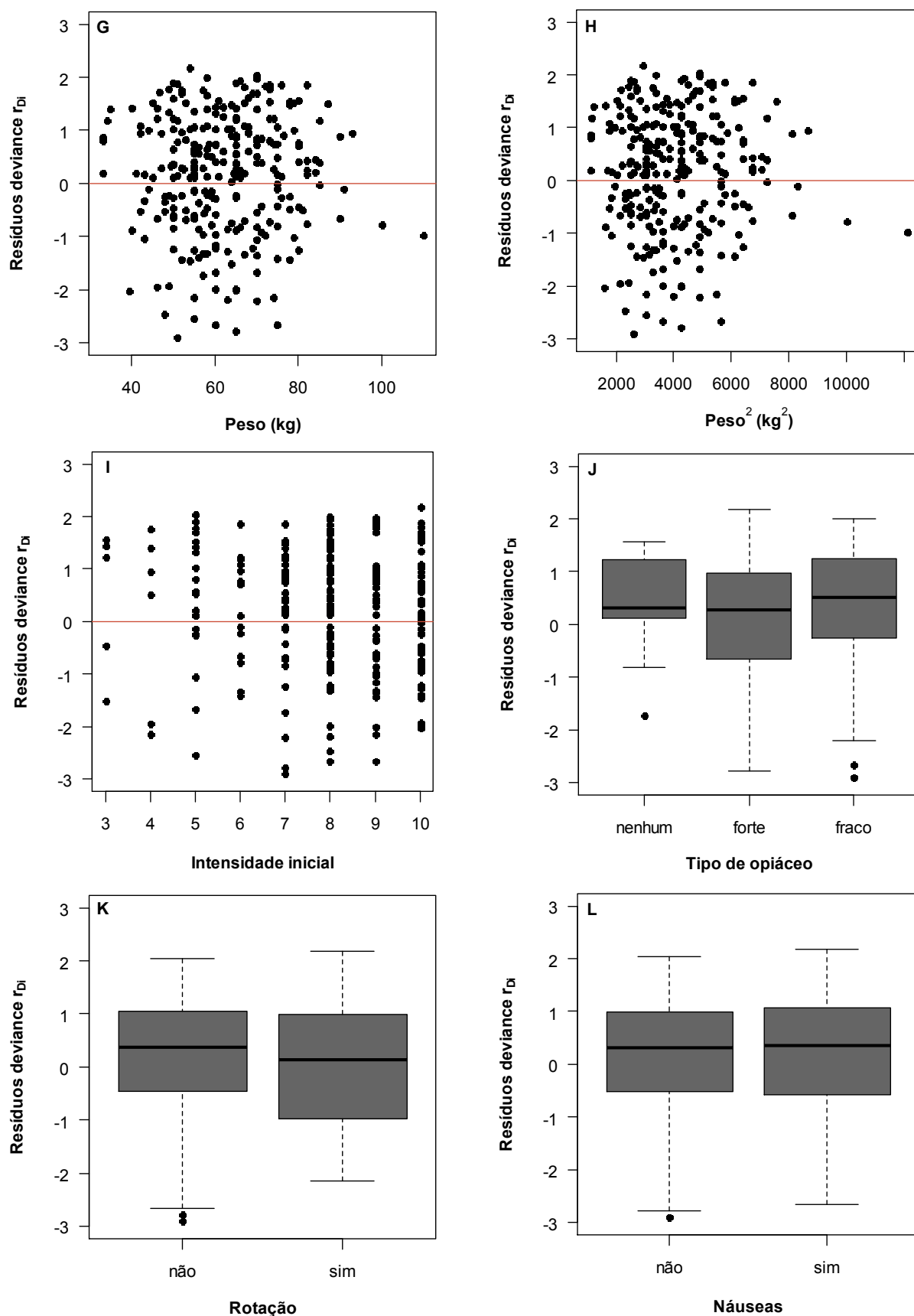


Figura C.1. Resíduos *deviance* do modelo weib1 em função das covariáveis retidas no modelo. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases (termo linear), E – Número de metástases (termo quadrático), F – Número de metástases (termo cúbico), G – Peso (termo linear), H – Peso (termo quadrático), I – Intensidade inicial, J – Tipo de opiáceo, K – Rotação, L – Náuseas e M – Tratamento. (continuação)

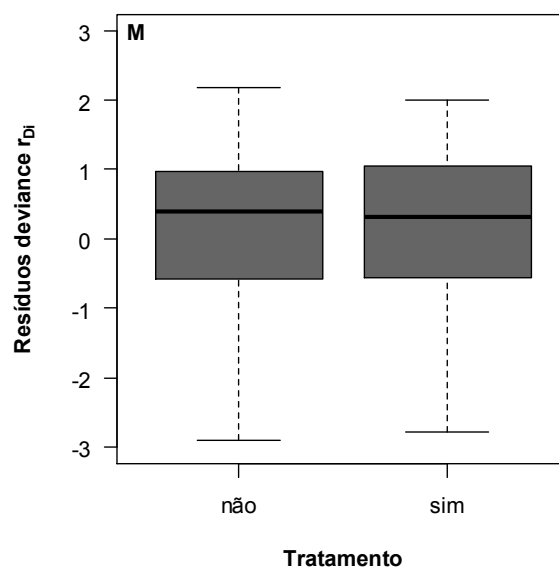


Figura C.1. Resíduos *deviance* do modelo weib1 em função das covariáveis retidas no modelo. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases (termo linear), E – Número de metástases (termo quadrático), F – Número de metástases (termo cúbico), G – Peso (termo linear), H – Peso (termo quadrático), I – Intensidade inicial, J – Tipo de opiáceo, K – Rotação, L – Náuseas e M – Tratamento. (continuação)

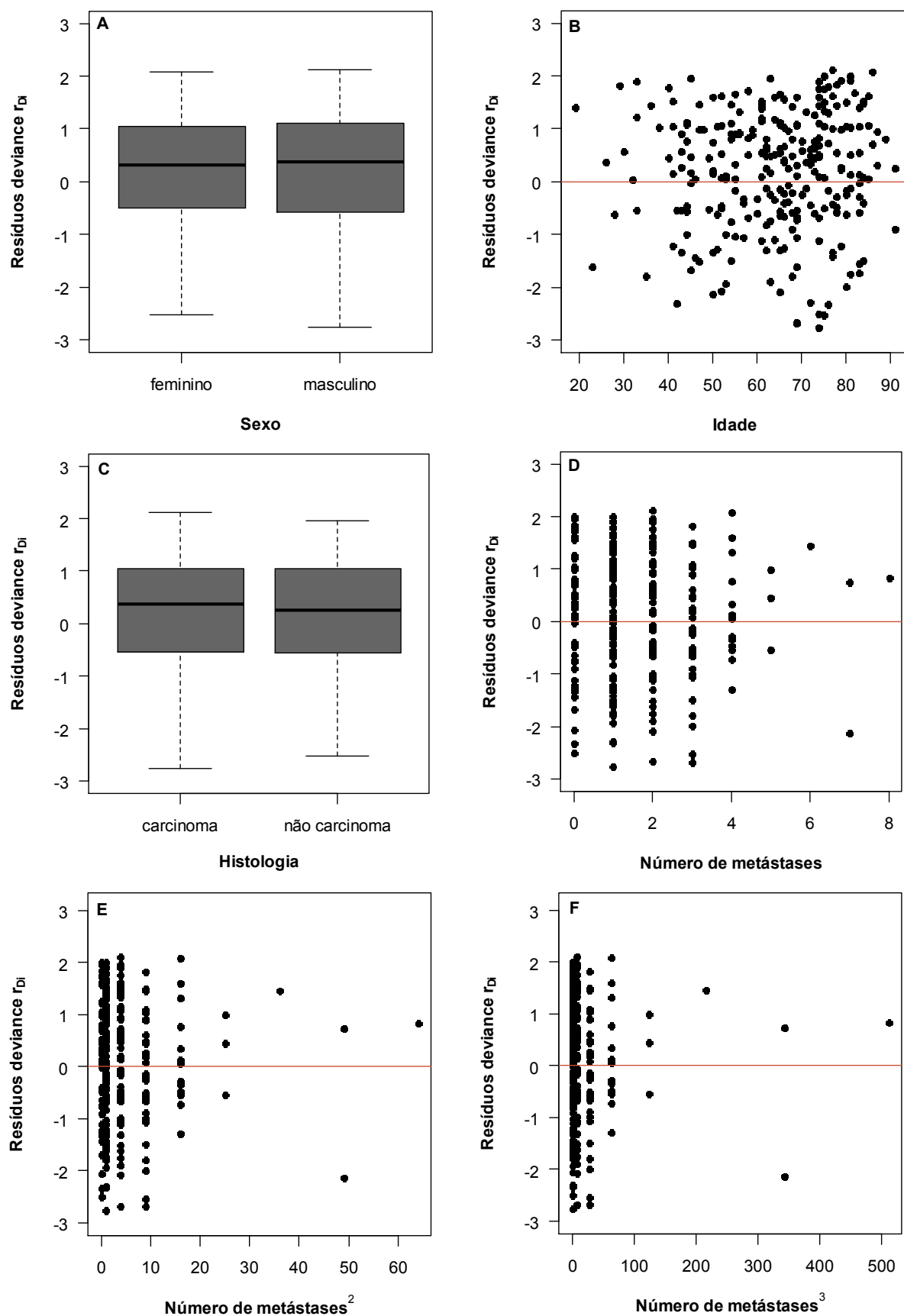


Figura C.2. Resíduos *deviance* do modelo weib2 em função das covariáveis retidas no modelo. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases (termo linear), E – Número de metástases (termo quadrático), F – Número de metástases (termo cúbico), G – Peso (termo linear), H – Peso (termo quadrático), I – Estado psicológico, J – Tempo com dor, K – Intensidade inicial, L – Tipo de opiáceo, M – Rotação, N – Esteróides, O – Náuseas e P – Tratamento. (continua)



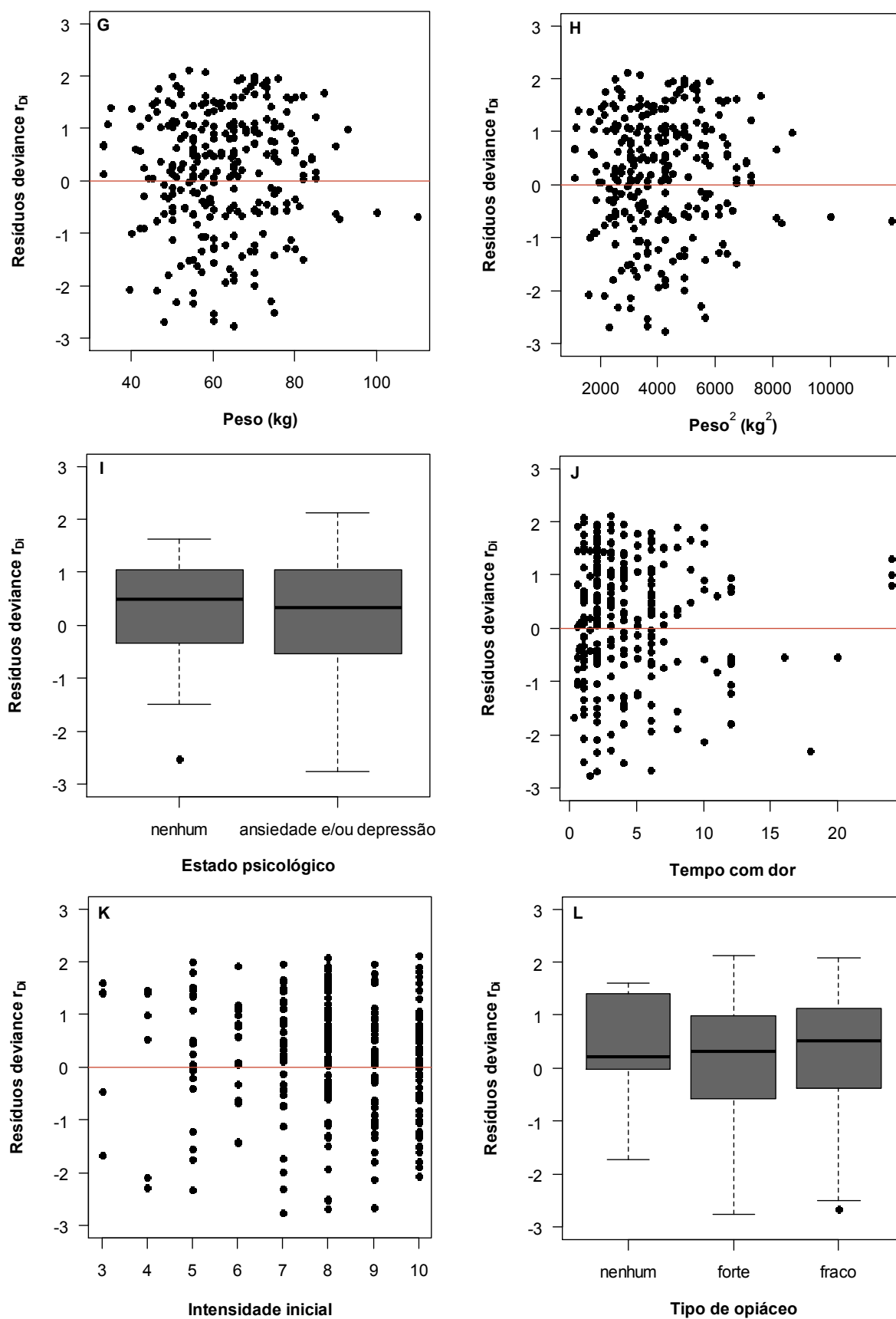


Figura C.2. Resíduos *deviance* do modelo weib2 em função das covariáveis retidas no modelo. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases (termo linear), E – Número de metástases (termo quadrático), F – Número de metástases (termo cúbico), G – Peso (termo linear), H – Peso (termo quadrático), I – Estado psicológico, J – Tempo com dor, K – Intensidade inicial, L – Tipo de opiáceo, M – Rotação, N – Esteróides, O – Náuseas e P – Tratamento. (continuação)

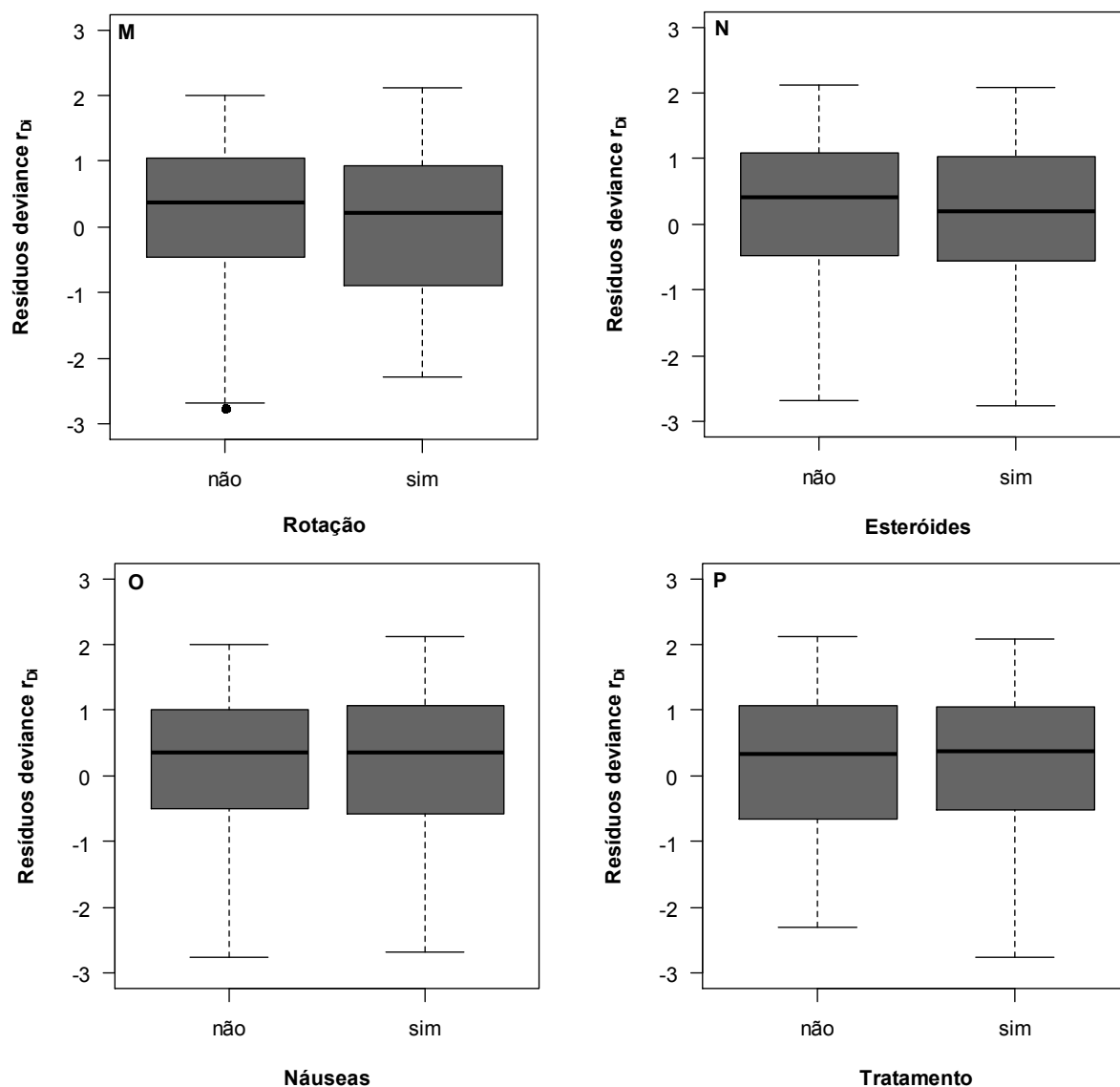


Figura C.2. Resíduos *deviance* do modelo weib2 em função das covariáveis retidas no modelo. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases (termo linear), E – Número de metástases (termo quadrático), F – Número de metástases (termo cúbico), G – Peso (termo linear), H – Peso (termo quadrático), I – Estado psicológico, J – Tempo com dor, K – Intensidade inicial, L – Tipo de opiáceo, M – Rotação, N – Esteróides, O – Náuseas e P – Tratamento. (continuação)

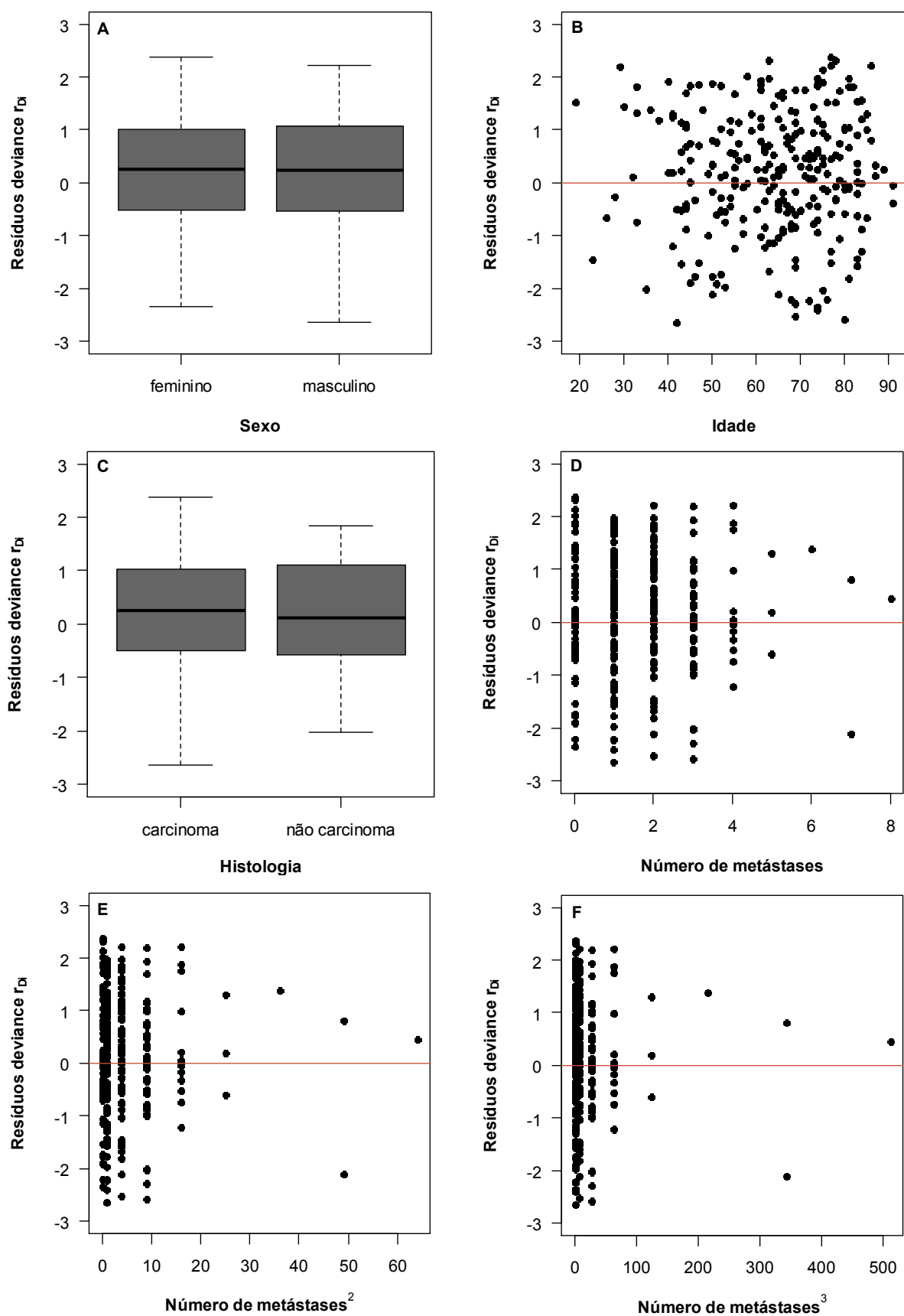


Figura C.3. Resíduos *deviance* do modelo loglog1 em função das covariáveis retidas no modelo. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases (termo linear), E – Número de metástases (termo quadrático), F – Número de metástases (termo cúbico), G – logaritmo de Peso, H – Intensidade inicial, I – Tipo de opiáceo, J – Rotação, K – Benzodiazepinas e L – Sono. (continua)

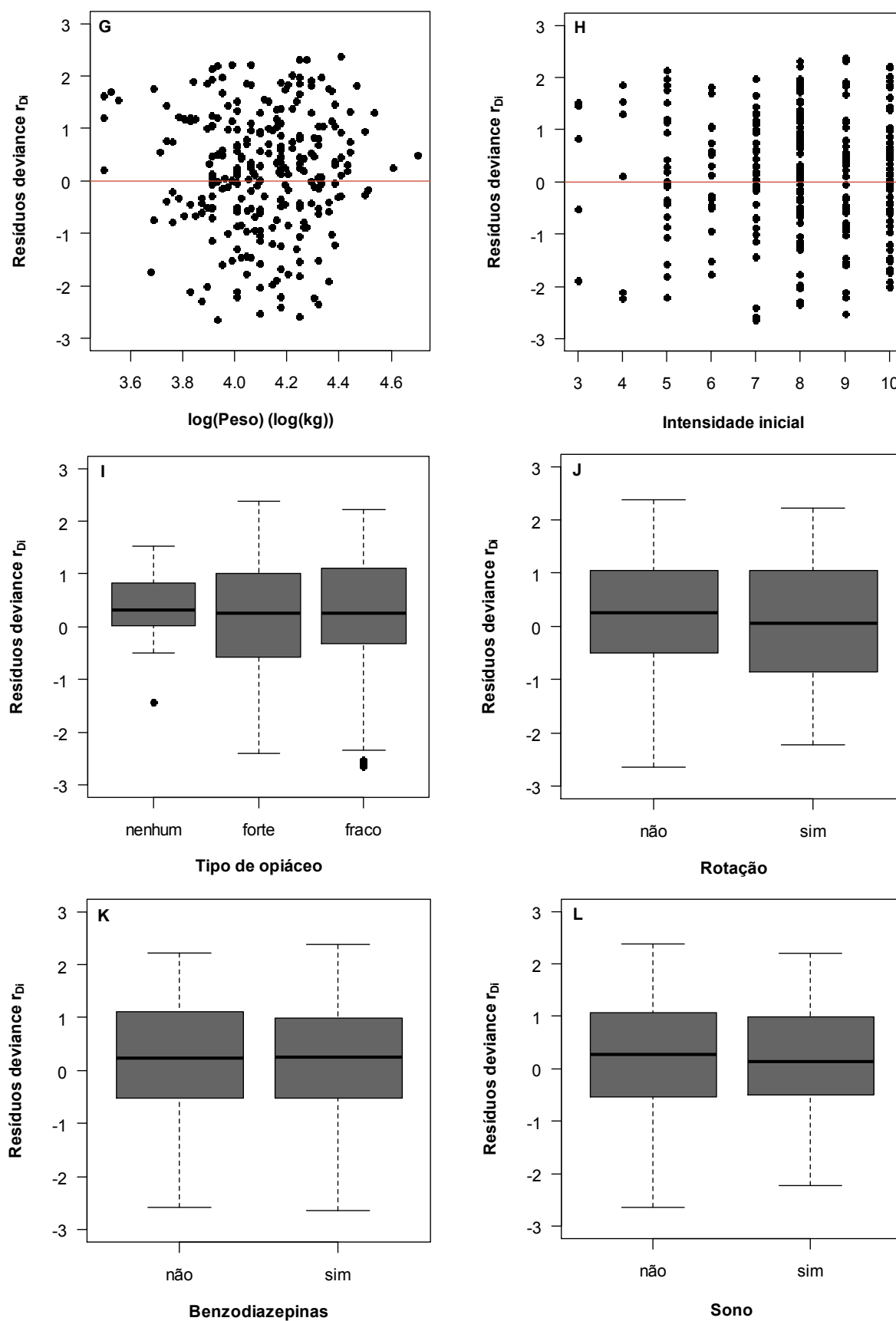


Figura C.3. Resíduos *deviance* do modelo loglog1 em função das covariáveis retidas no modelo. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases (termo linear), E – Número de metástases (termo quadrático), F – Número de metástases (termo cúbico), G – logaritmo de Peso, H – Intensidade inicial, I – Tipo de opiáceo, J – Rotação, K – Benzodiazepinas e L – Sono. (continuação)

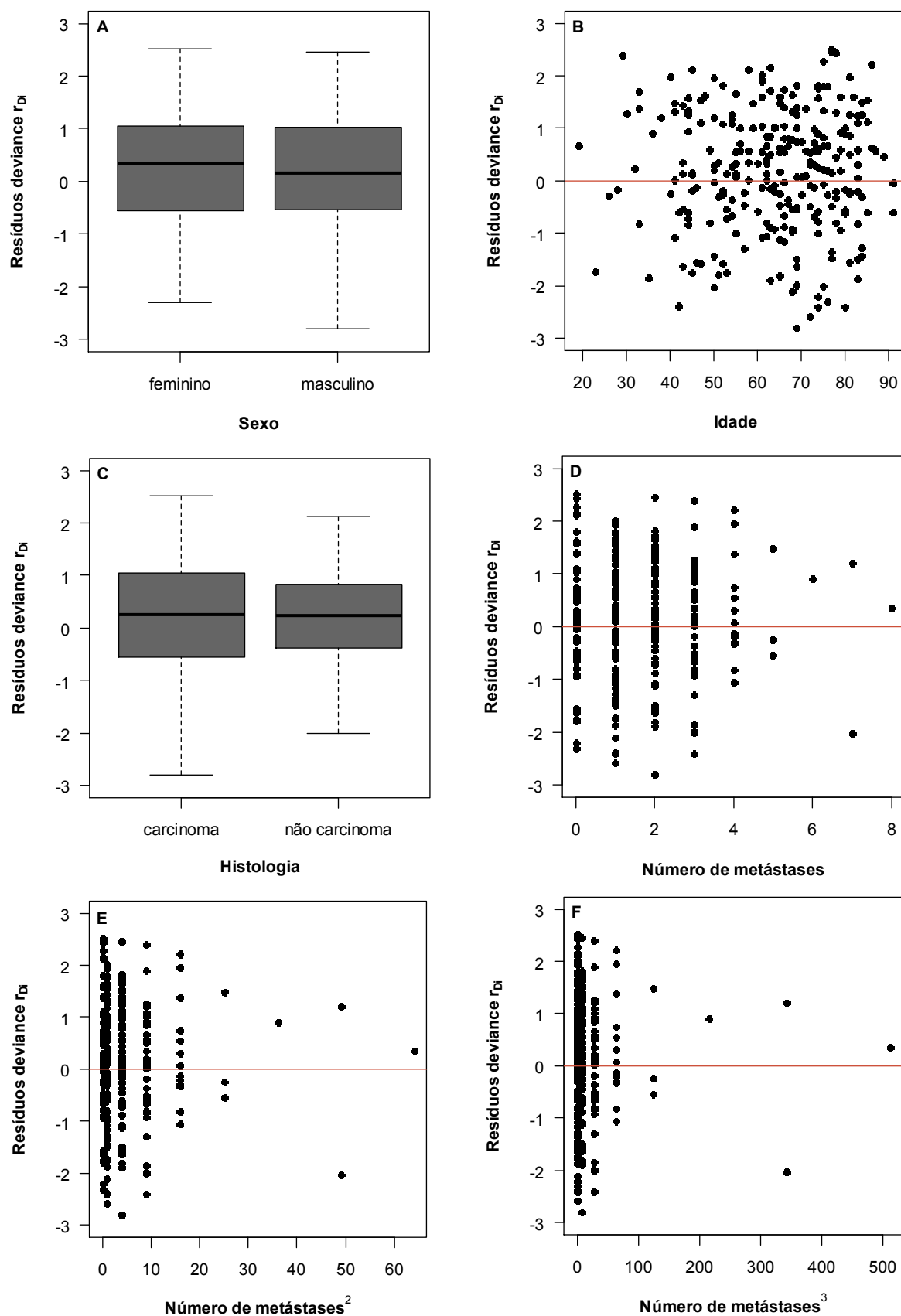


Figura C.4. Resíduos *deviance* do modelo loglog2 em função das covariáveis retidas no modelo. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases (termo linear), E – Número de metástases (termo quadrático), F – Número de metástases (termo cúbico), G – logaritmo de Peso, H – Altura (termo linear), I – Altura (termo quadrático), J – Adição, K – Intensidade inicial, L – Tipo de opiáceo, M – Rotação, N – Benzodiazepinas, O – Antidepressivos, P – Vômitos, Q – Sono e R – Cirurgia. (continua)

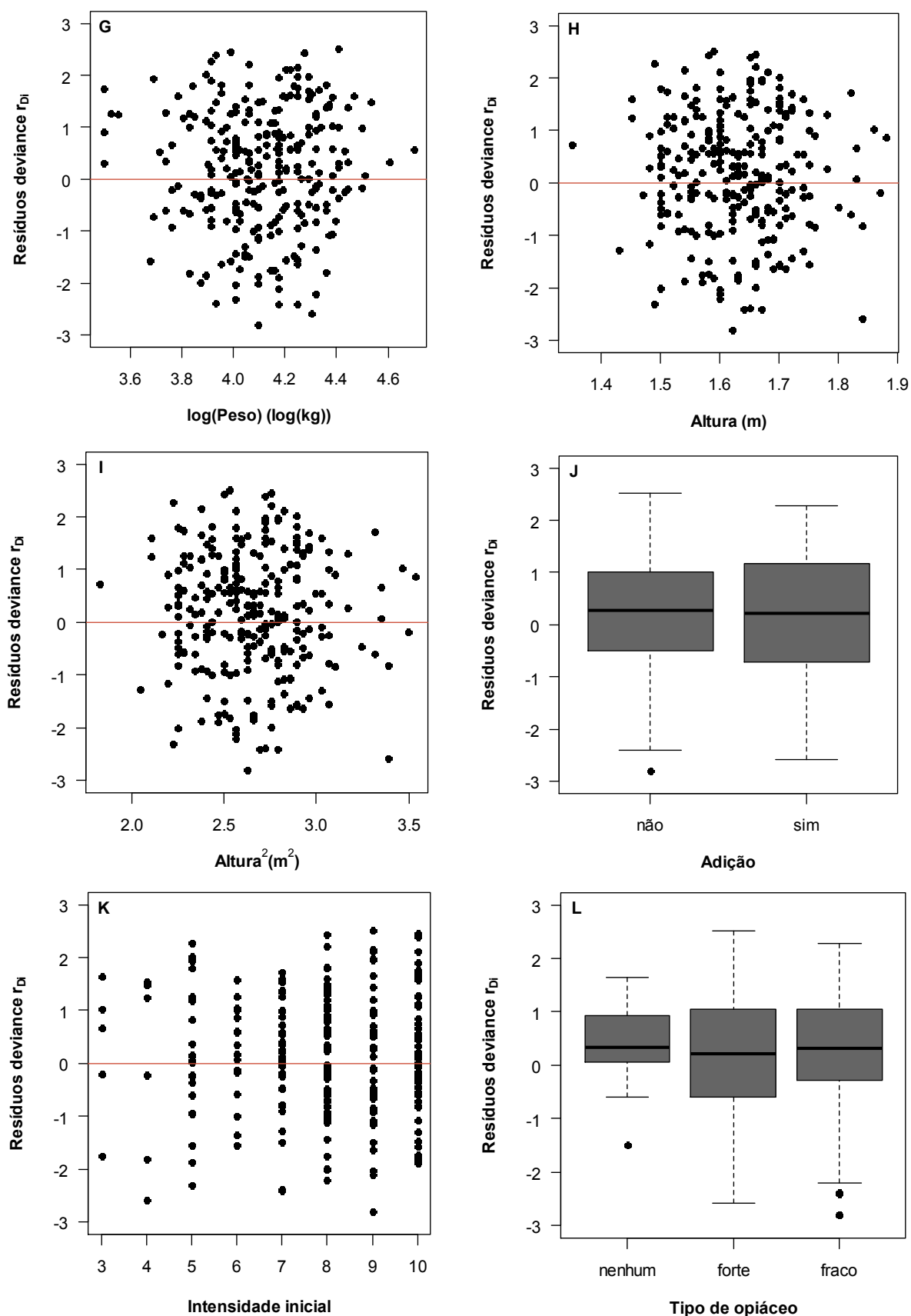


Figura C.4. Resíduos *deviance* do modelo loglog2 em função das covariáveis retidas no modelo. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases (termo linear), E – Número de metástases (termo quadrático), F – Número de metástases (termo cúbico), G – logaritmo de Peso, H – Altura (termo linear), I – Altura (termo quadrático), J – Adição, K – Intensidade inicial, L – Tipo de opiáceo, M – Rotação, N – Benzodiazepinas, O – Antidepressivos, P – Vômitos, Q – Sono e R – Cirurgia. (continuação)

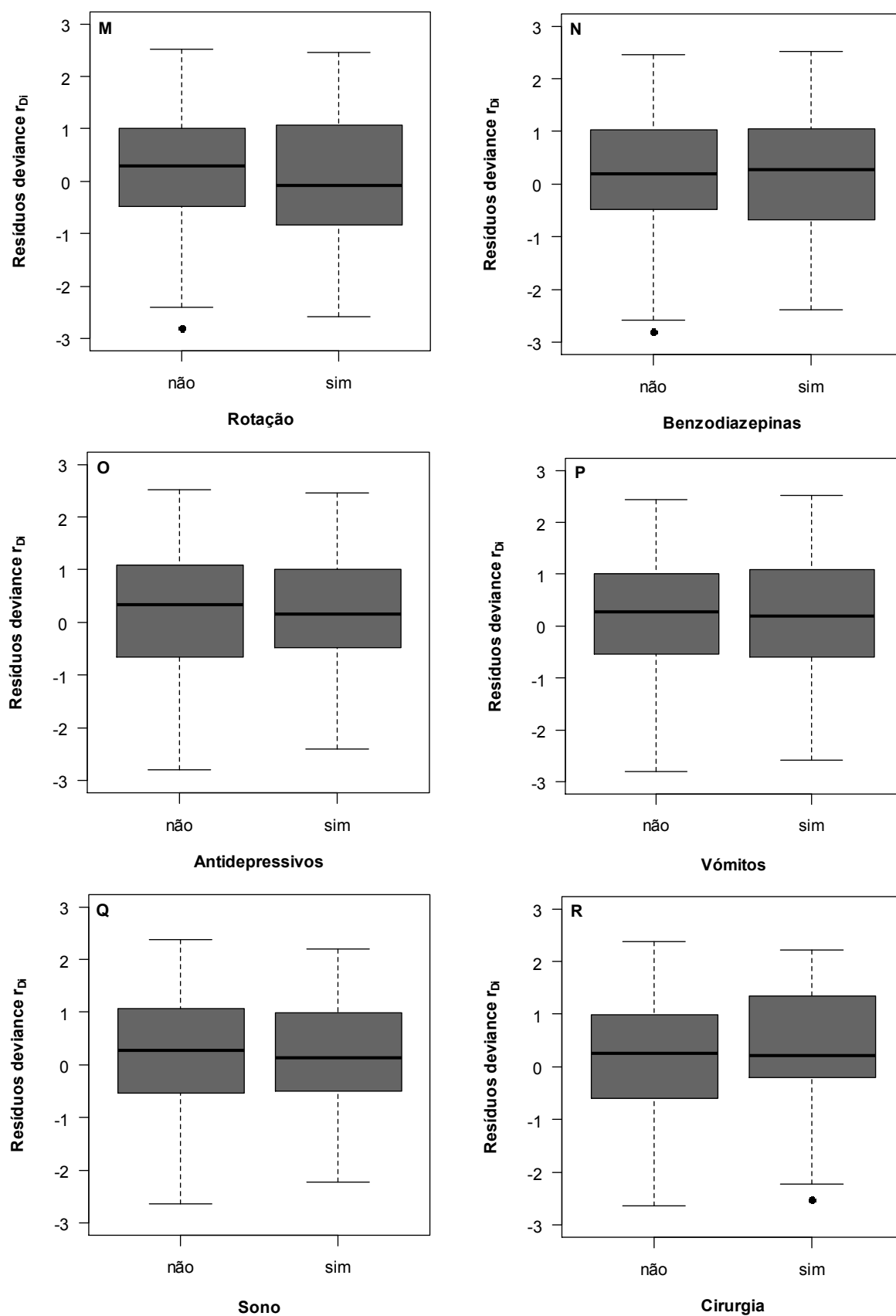


Figura C.4. Resíduos *deviance* do modelo loglog2 em função das covariáveis retidas no modelo. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases (termo linear), E – Número de metástases (termo quadrático), F – Número de metástases (termo cúbico), G – logaritmo de Peso, H – Altura (termo linear), I – Altura (termo quadrático), J – Adição, K – Intensidade inicial, L – Tipo de opiáceo, M – Rotação, N – Benzodiazepinas, O – Antidepressivos, P – Vômitos, Q – Sono e R – Cirurgia. (continuação)

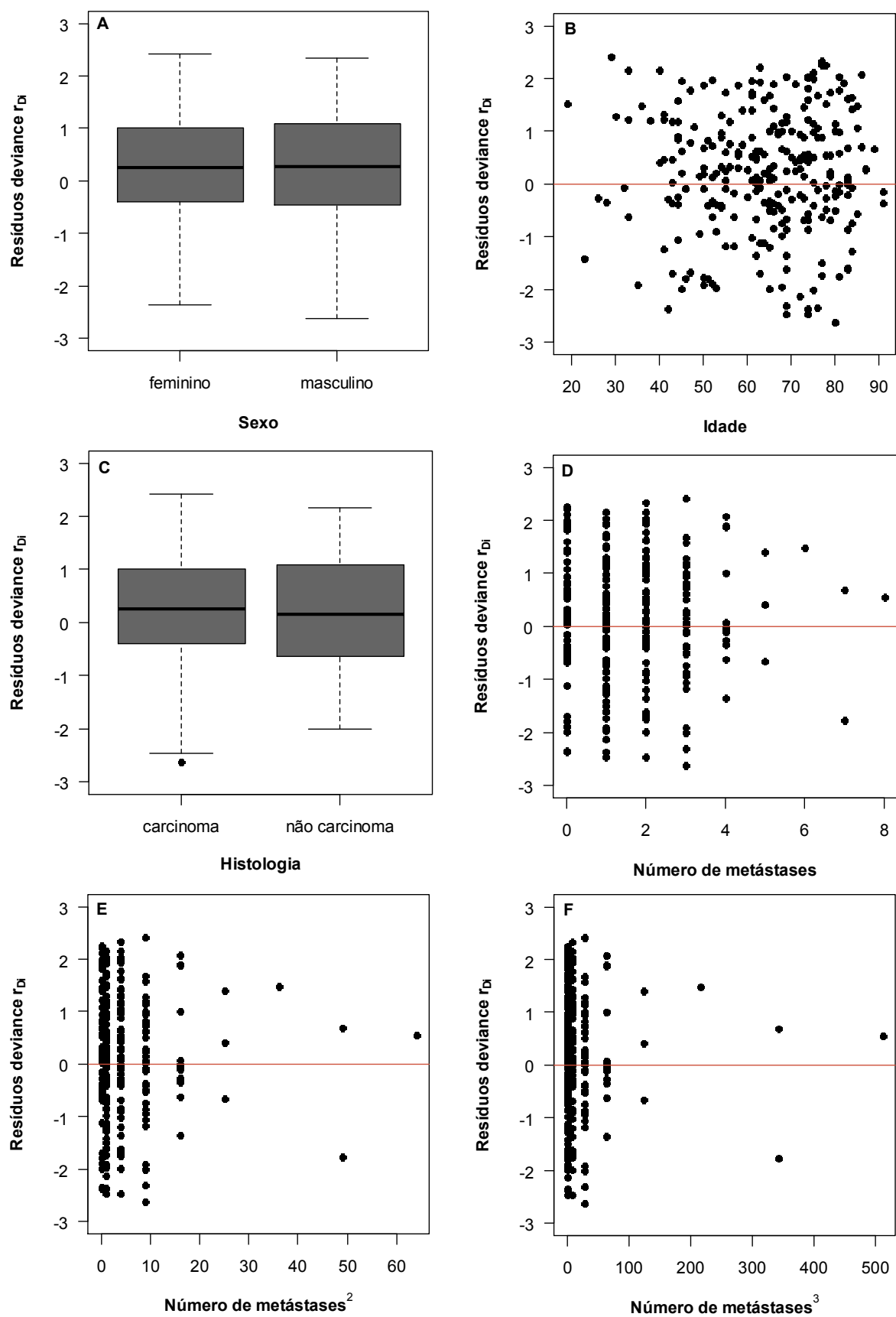


Figura C.5. Resíduos *deviance* do modelo lognorm1 em função das covariáveis retidas no modelo. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases (termo linear), E – Número de metástases (termo quadrático), F – Número de metástases (termo cúbico), G – logaritmo de Peso, H – Tempo com dor, I – Intensidade inicial, J – Tipo de opiáceo, K – Rotação e L – Sono. (continua)



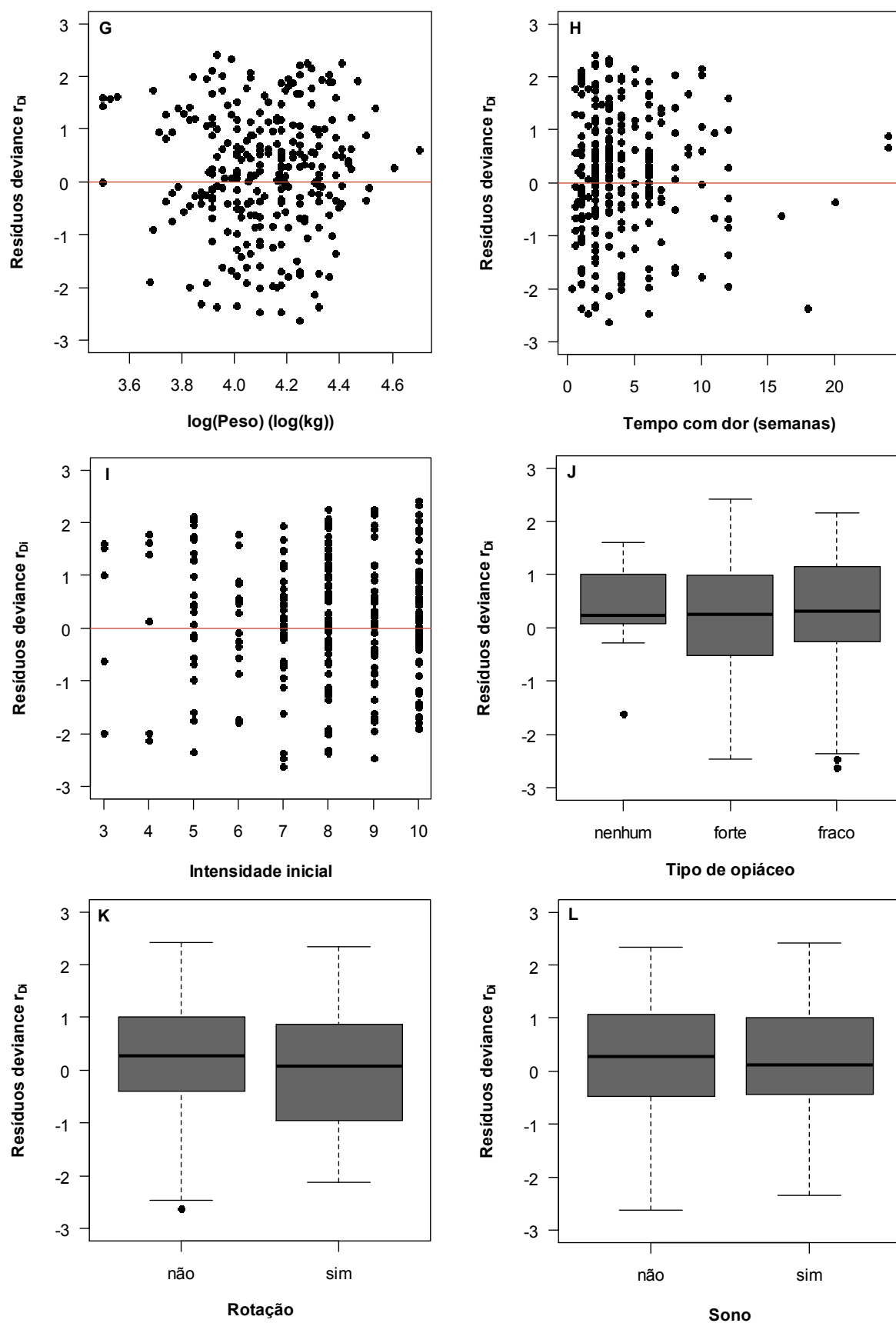


Figura C.5. Resíduos *deviance* do modelo lognorm1 em função das covariáveis retidas no modelo. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases (termo linear), E – Número de metástases (termo quadrático), F – Número de metástases (termo cúbico), G – logaritmo de Peso, H – Tempo com dor, I – Intensidade inicial, J – Tipo de opiáceo, K – Rotação e L – Sono. (continuação)

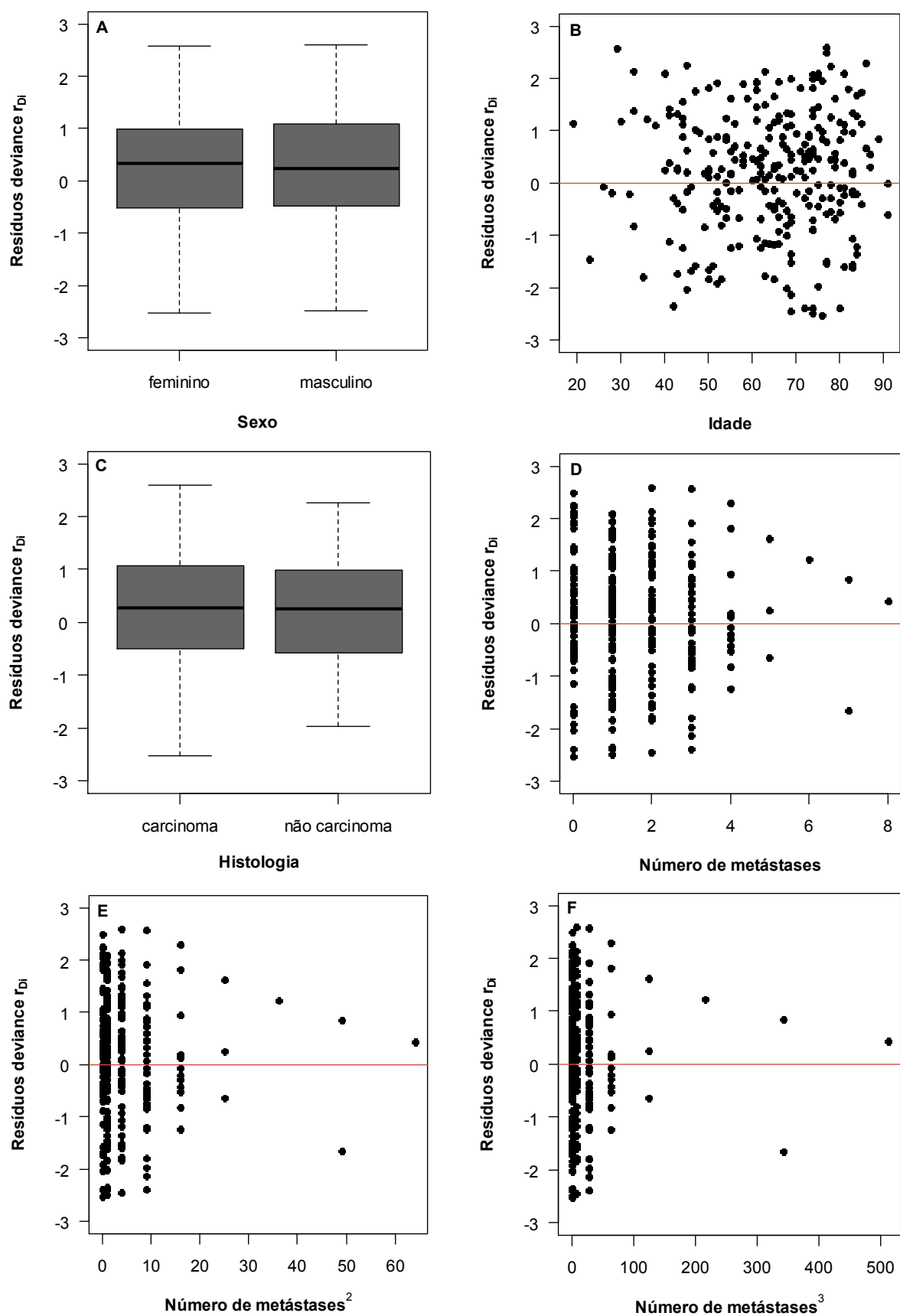


Figura C.6. Resíduos *deviance* do modelo lognorm2 em função das covariáveis retidas no modelo. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases (termo linear), E – Número de metástases (termo quadrático), F – Número de metástases (termo cúbico), G – logaritmo de Peso, H – Altura (termo linear), I – Altura (termo quadrático), J – Tempo com dor, K – Intensidade inicial, L – Tipo de opiáceo, M – Rotação, N – Vômitos e O – Sono. (continua)

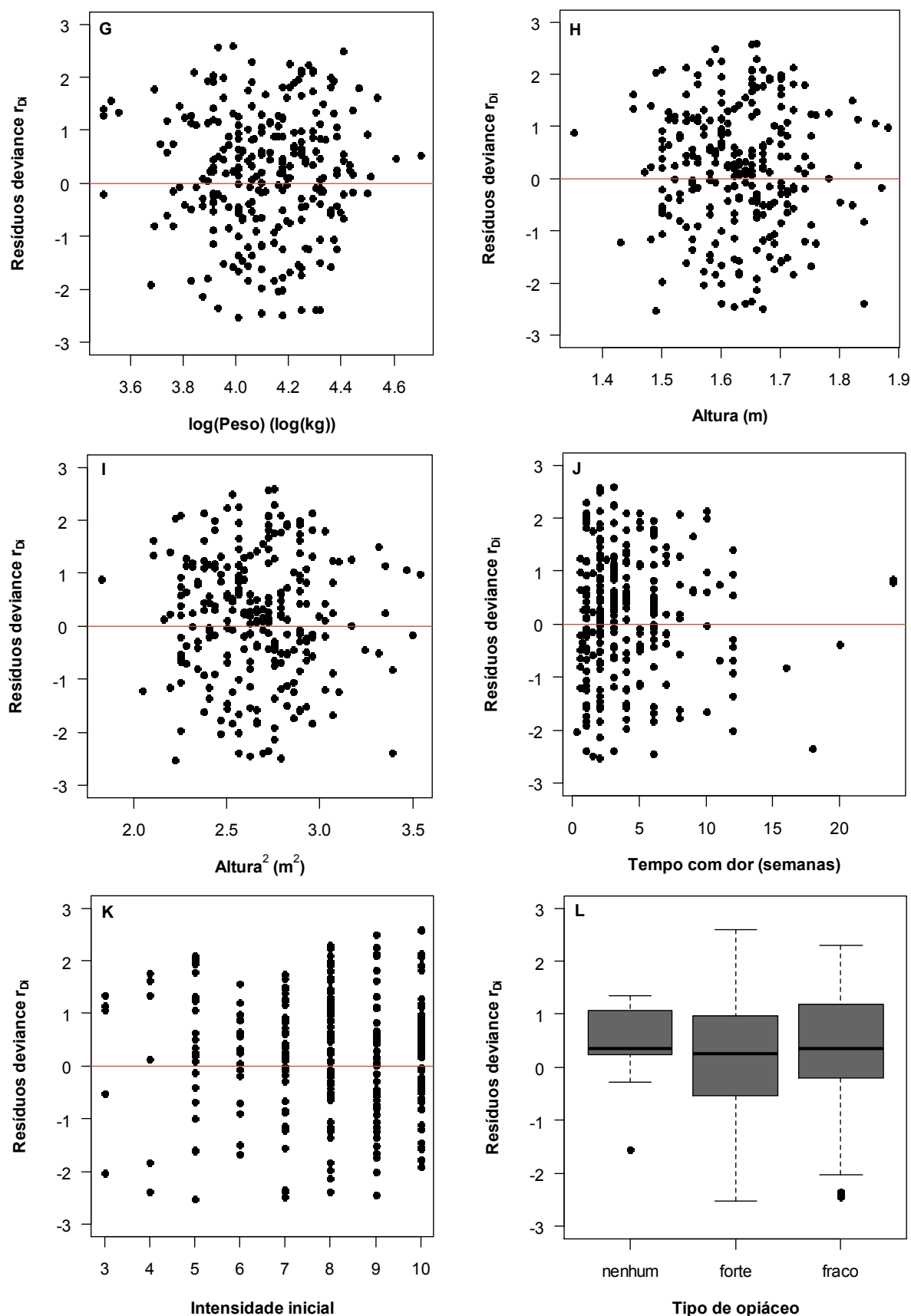


Figura C.6. Resíduos *deviance* do modelo lognorm2 em função das covariáveis retidas no modelo. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases (termo linear), E – Número de metástases (termo quadrático), F – Número de metástases (termo cúbico), G – logaritmo de Peso, H – Altura (termo linear), I – Altura (termo quadrático), J – Tempo com dor, K – Intensidade inicial, L – Tipo de opiáceo, M – Rotação, N – Vômitos e O – Sono. (continuação)

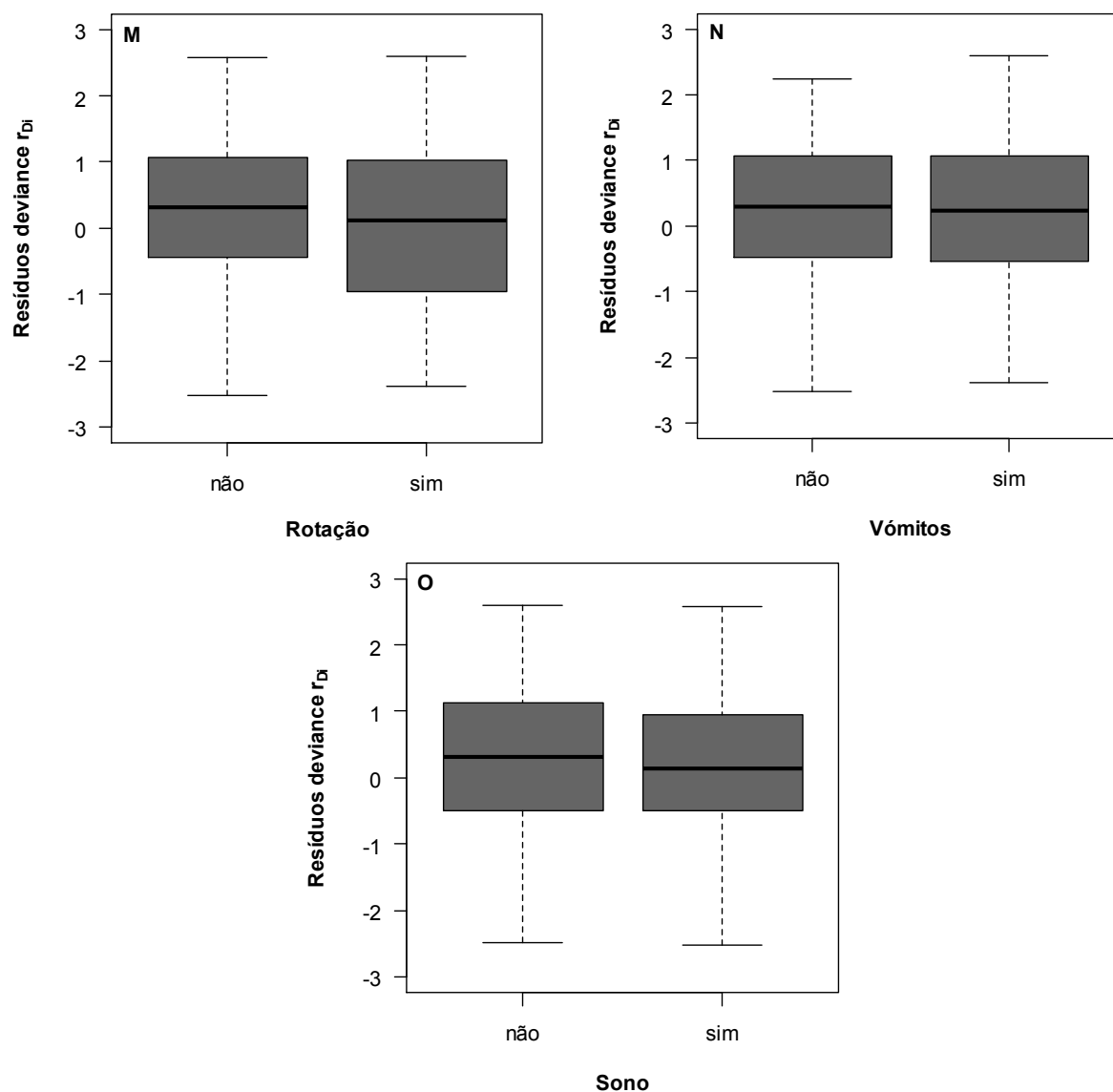


Figura C.6. Resíduos *deviance* do modelo lognorm2 em função das covariáveis retidas no modelo. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases (termo linear), E – Número de metástases (termo quadrático), F – Número de metástases (termo cúbico), G – logaritmo de Peso, H – Altura (termo linear), I – Altura (termo quadrático), J – Tempo com dor, K – Intensidade inicial, L – Tipo de opiáceo, M – Rotação, N – Vômitos e O – Sono. (continuação)

## Anexo D. DFBETAS

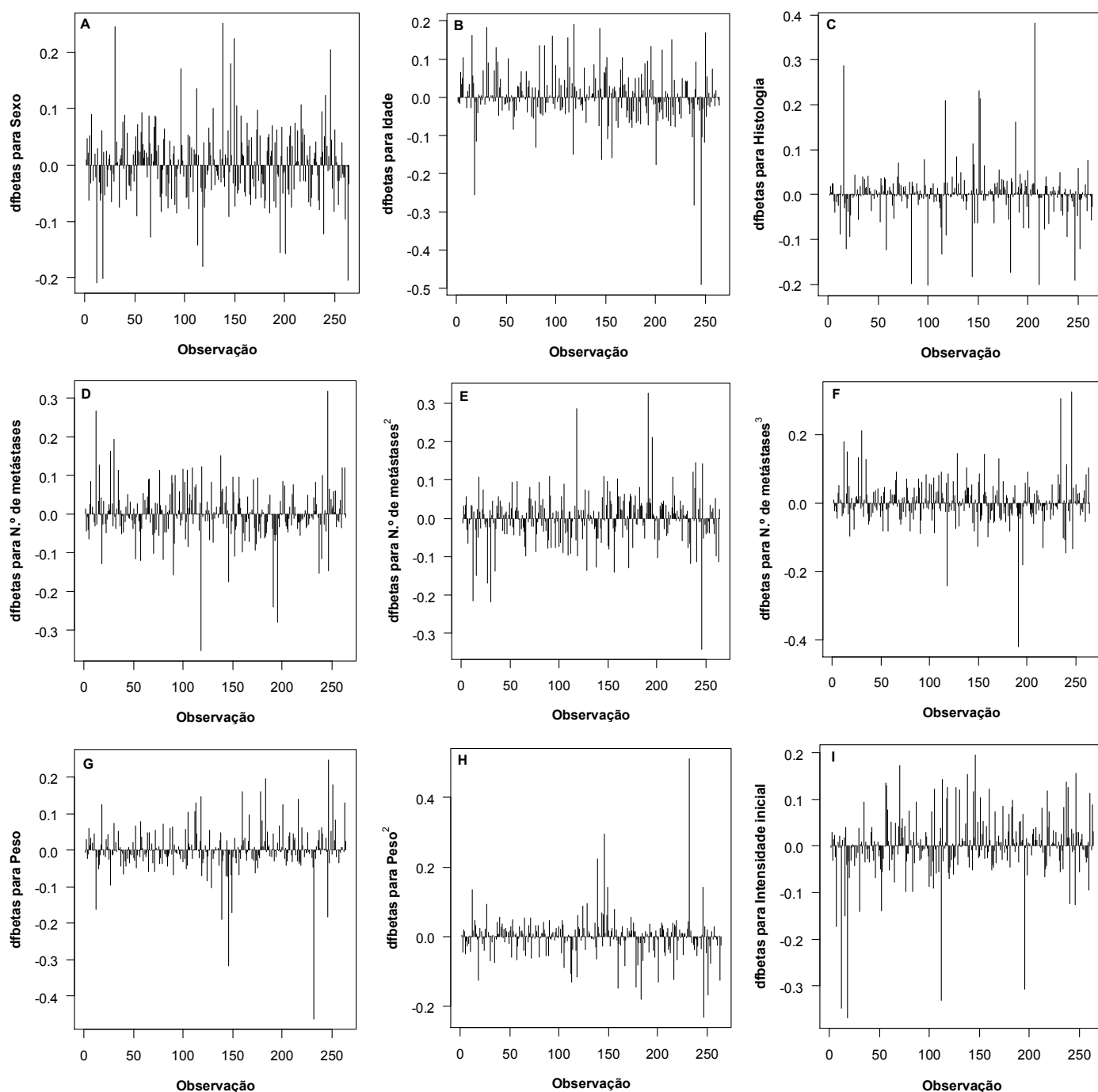


Figura D.1. Dfbetas do modelo weib1 para as covariáveis retidas no modelo. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases (termo linear), E – Número de metástases (termo quadrático), F – Número de metástases (termo cúbico), G – Peso (termo linear), H – Peso (termo quadrático), I – Intensidade inicial, J – Tipo de opiáceo (forte), K – Tipo de opiáceo (fraco), L – Rotação, M – Náuseas e N – Tratamento. (continua)

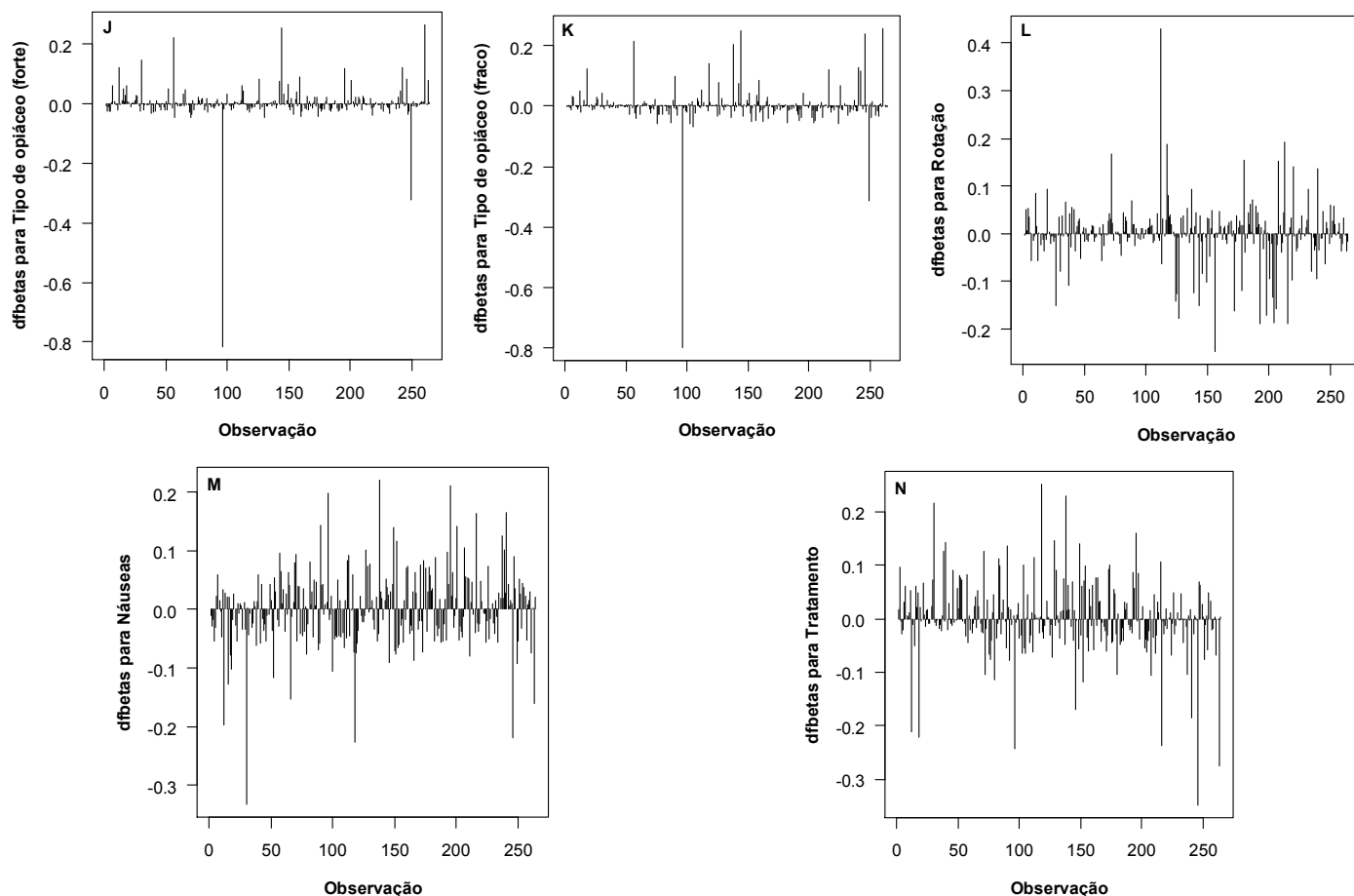
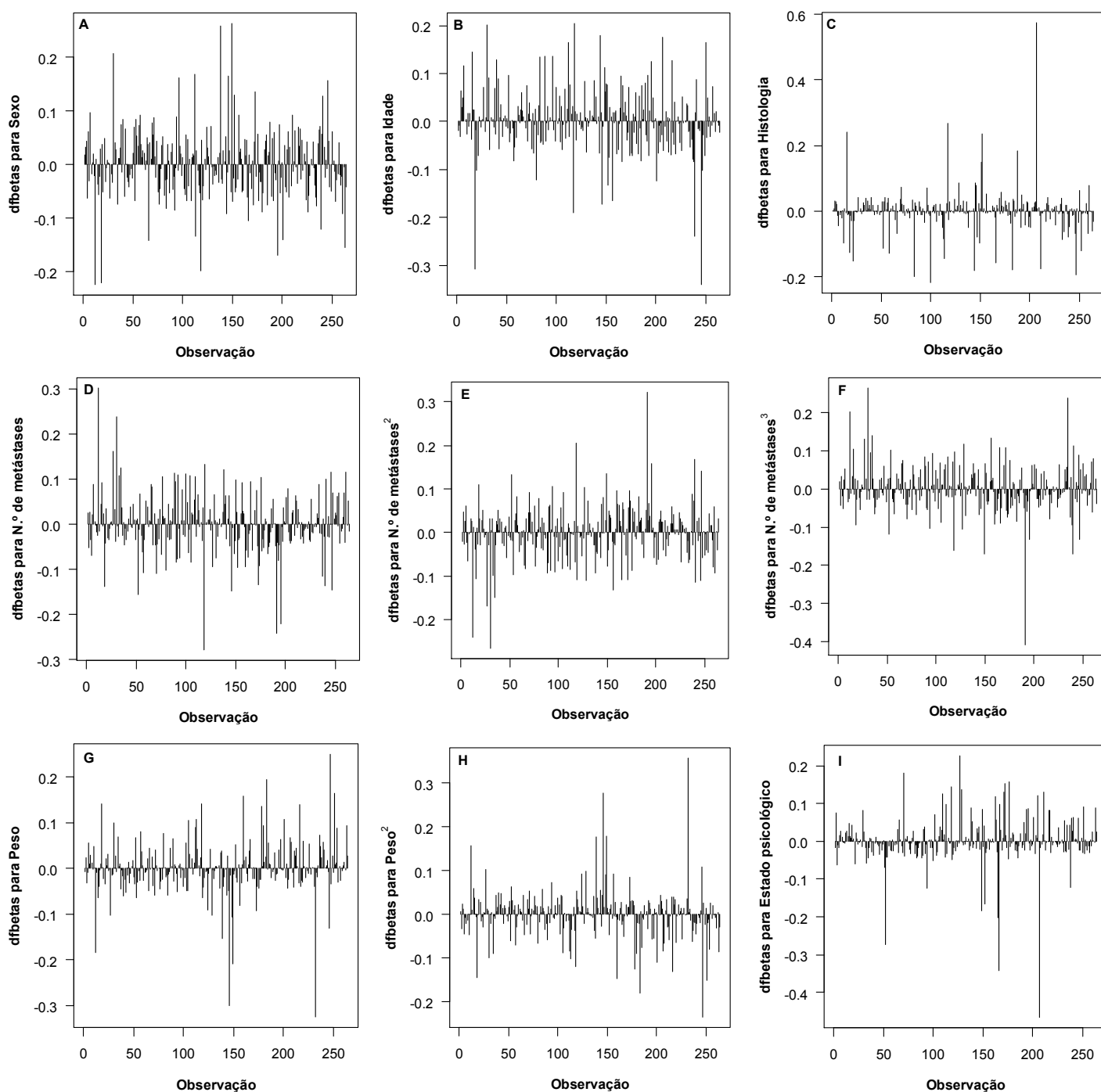


Figura D.1. Dfbetas do modelo weib1 para as covariáveis retidas no modelo. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases (termo linear), E – Número de metástases (termo quadrático), F – Número de metástases (termo cúbico), G – Peso (termo linear), H – Peso (termo quadrático), I – Intensidade inicial, J – Tipo de opiáceo (forte), K – Tipo de opiáceo (fraco), L – Rotação, M – Náuseas e N – Tratamento. (continuação)



**Figura C.2. Dfbetas do modelo weib2 para as covariáveis retidas no modelo. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases (termo linear), E – Número de metástases (termo quadrático), F – Número de metástases (termo cúbico), G – Peso (termo linear), H – Peso (termo quadrático), I – Estado psicológico, J – Tempo com dor, K – Intensidade inicial, L – Tipo de opiáceo (forte), M – Tipo de opiáceo (fraco), N – Rotação, O – Esteróides, P – Náuseas e Q – Tratamento. (continua)**

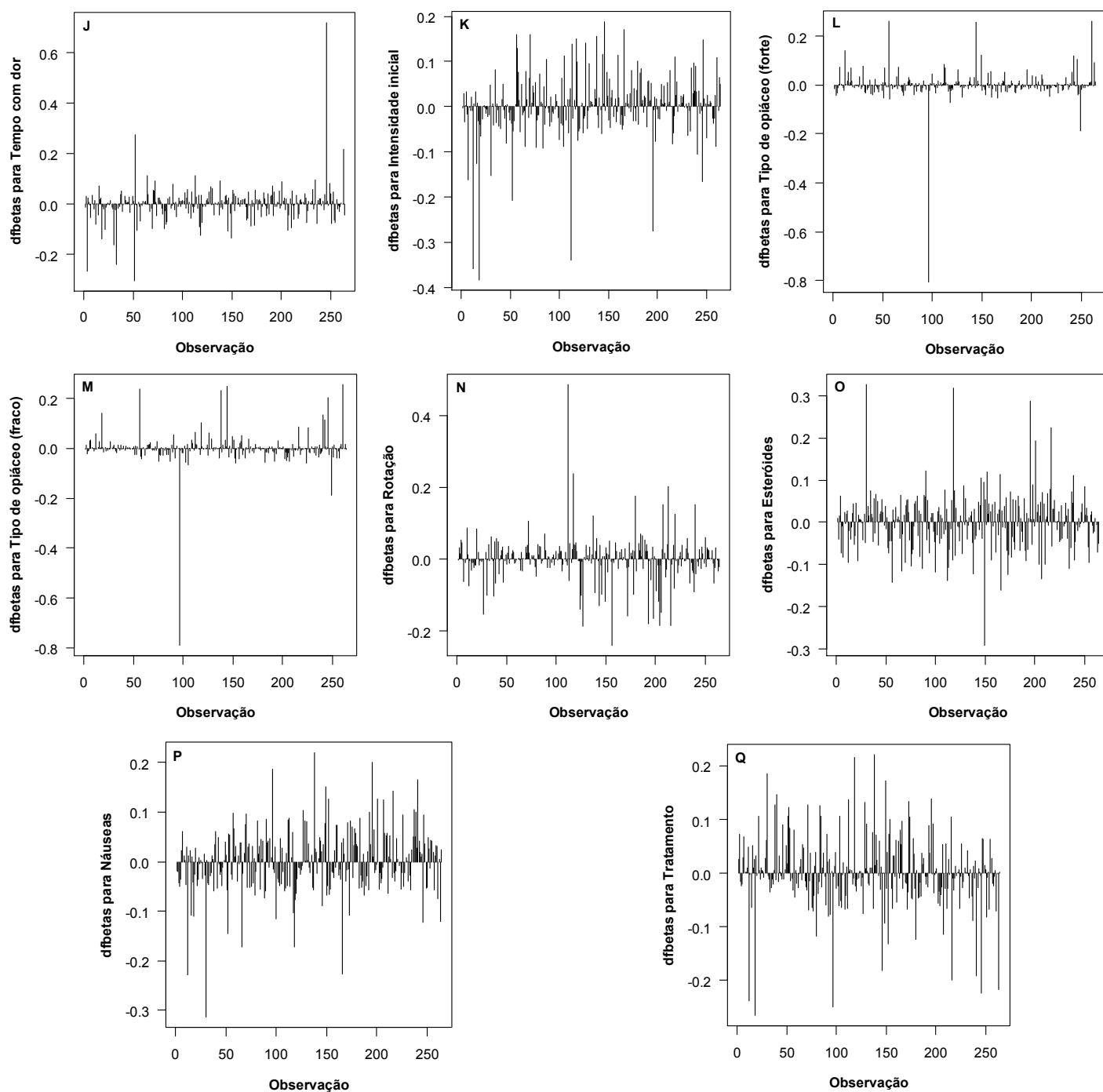
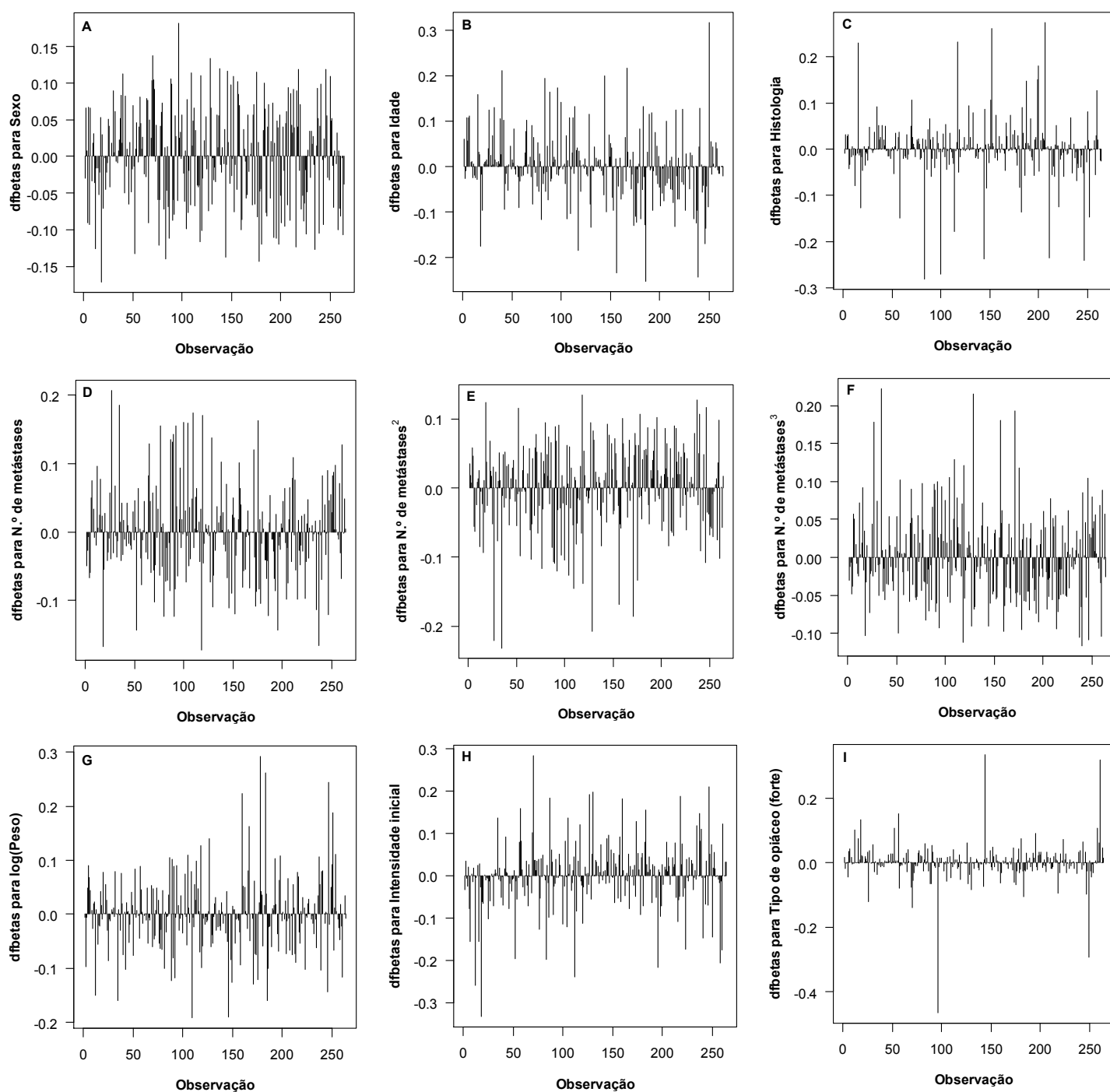


Figura D.2. Dfbetas do modelo weib2 para as covariáveis retidas no modelo. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases (termo linear), E – Número de metástases (termo quadrático), F – Número de metástases (termo cúbico), G – Peso (termo linear), H – Peso (termo quadrático), I – Estado psicológico, J – Tempo com dor, K – Intensidade inicial, L – Tipo de opiáceo (forte), M – Tipo de opiáceo (fraco), N – Rotação, O – Esteróides, P – Náuseas e Q – Tratamento. (continuação)





**Figura D.3. Dfbetas do modelo loglog1 para as covariáveis retidas no modelo. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases (termo linear), E – Número de metástases (termo quadrático), F – Número de metástases (termo cúbico), G – logaritmo de Peso, H – Intensidade inicial, I – Tipo de opiáceo (forte), J – Tipo de opiáceo (fraco), K – Rotação, L – Benzodiazepinas e M – Sono. (continua)**

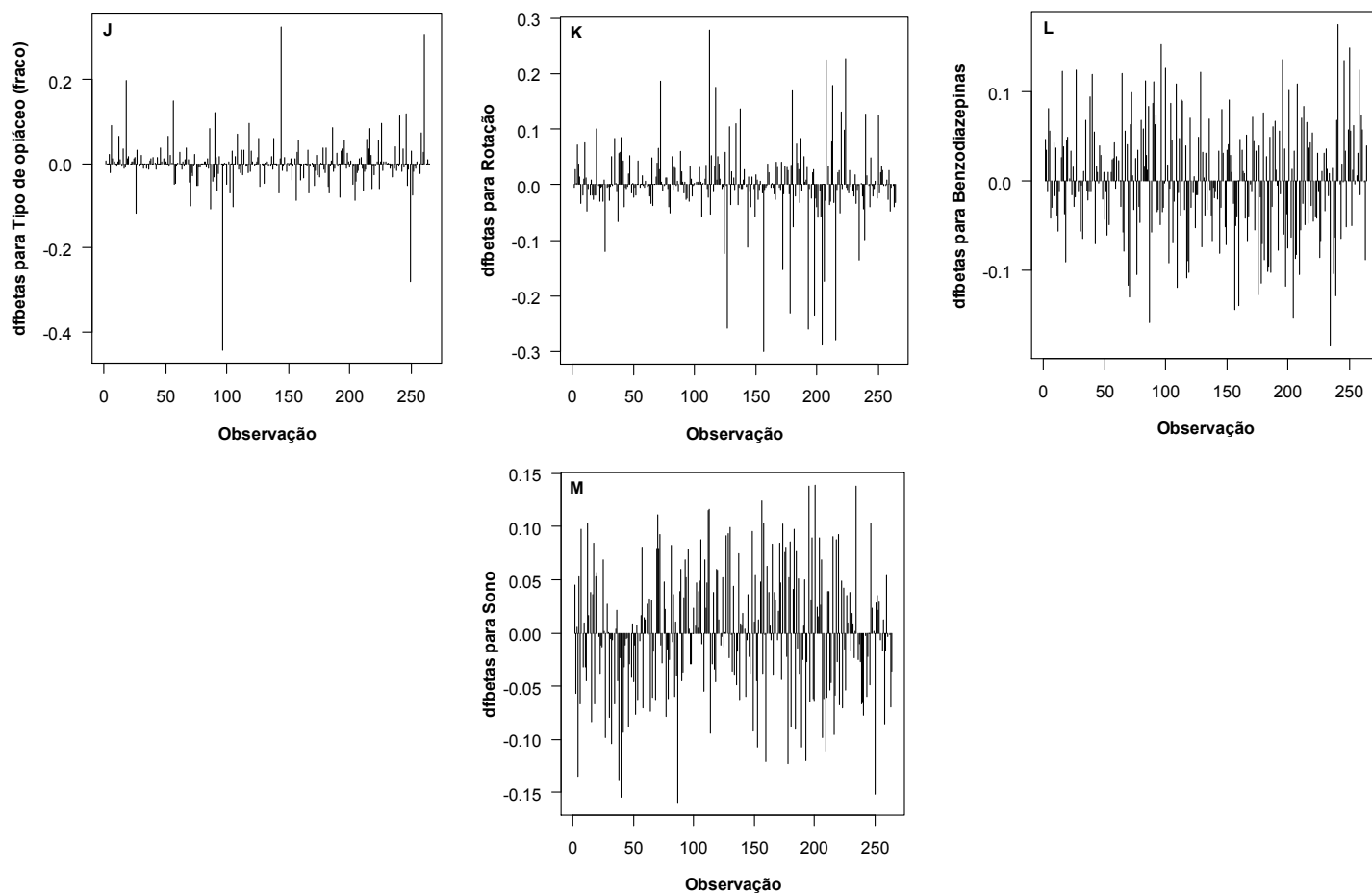
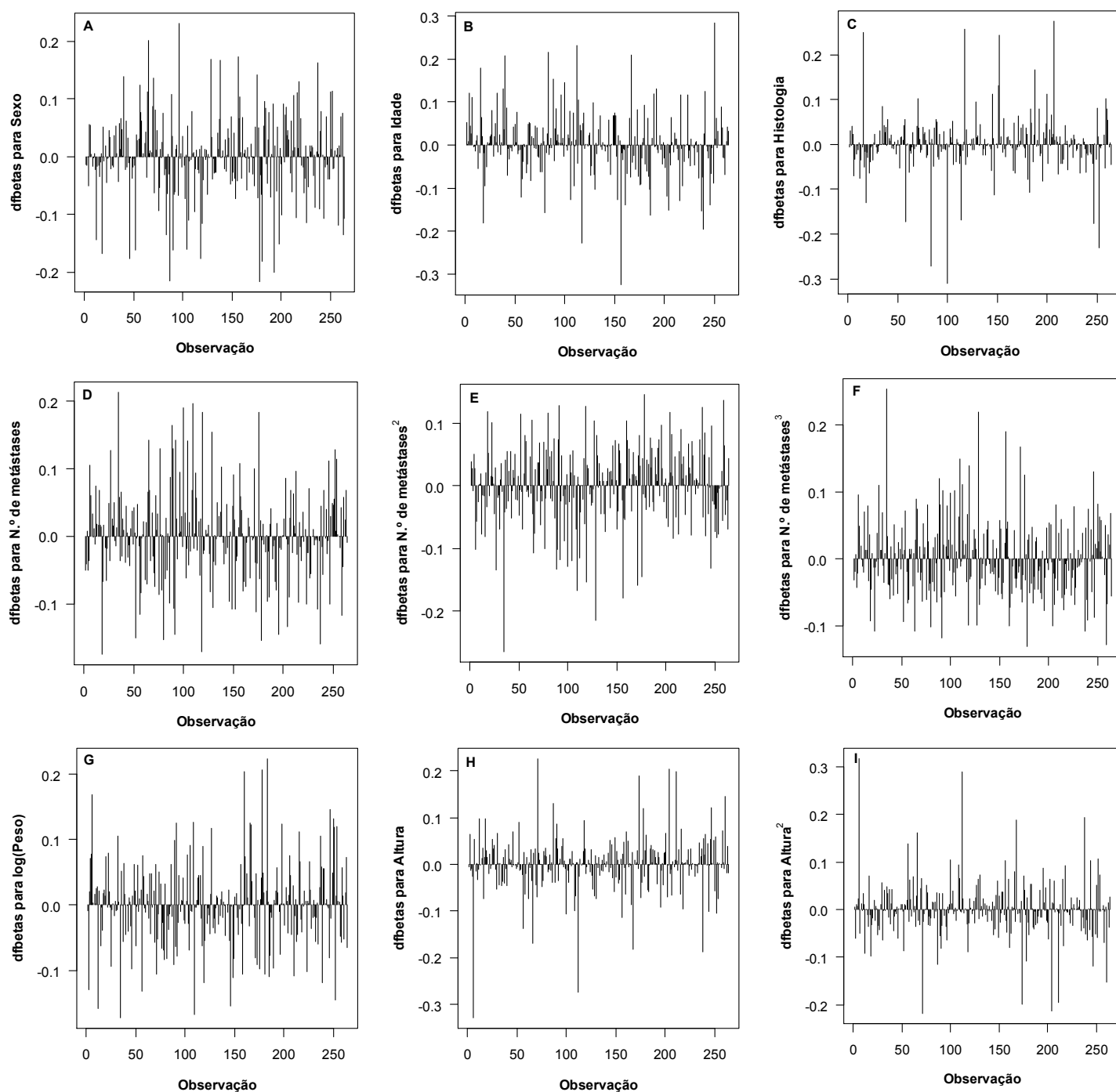


Figura D.3. Dfbetas do modelo loglog1 para as covariáveis retidas no modelo. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases (termo linear), E – Número de metástases (termo quadrático), F – Número de metástases (termo cúbico), G – logaritmo de Peso, H – Intensidade inicial, I – Tipo de opiáceo (forte), J – Tipo de opiáceo (fraco), K – Rotação, L – Benzodiazepinas e M – Sono. (continuação)



**Figura D.4.** Dfbetas do modelo loglog2 para as covariáveis retidas no modelo. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases (termo linear), E – Número de metástases (termo quadrático), F – Número de metástases (termo cúbico), G – logaritmo de Peso, H – Altura (termo linear), I – Altura (termo quadrático), J – Adição, K – Intensidade inicial, L – Tipo de opiáceo (forte), M – Tipo de opiáceo (fraco), N – Rotação, O – Benzodiazepinas, P – Antidepressivos, Q – Vômitos, R – Sono e S – Cirurgia. (continua)

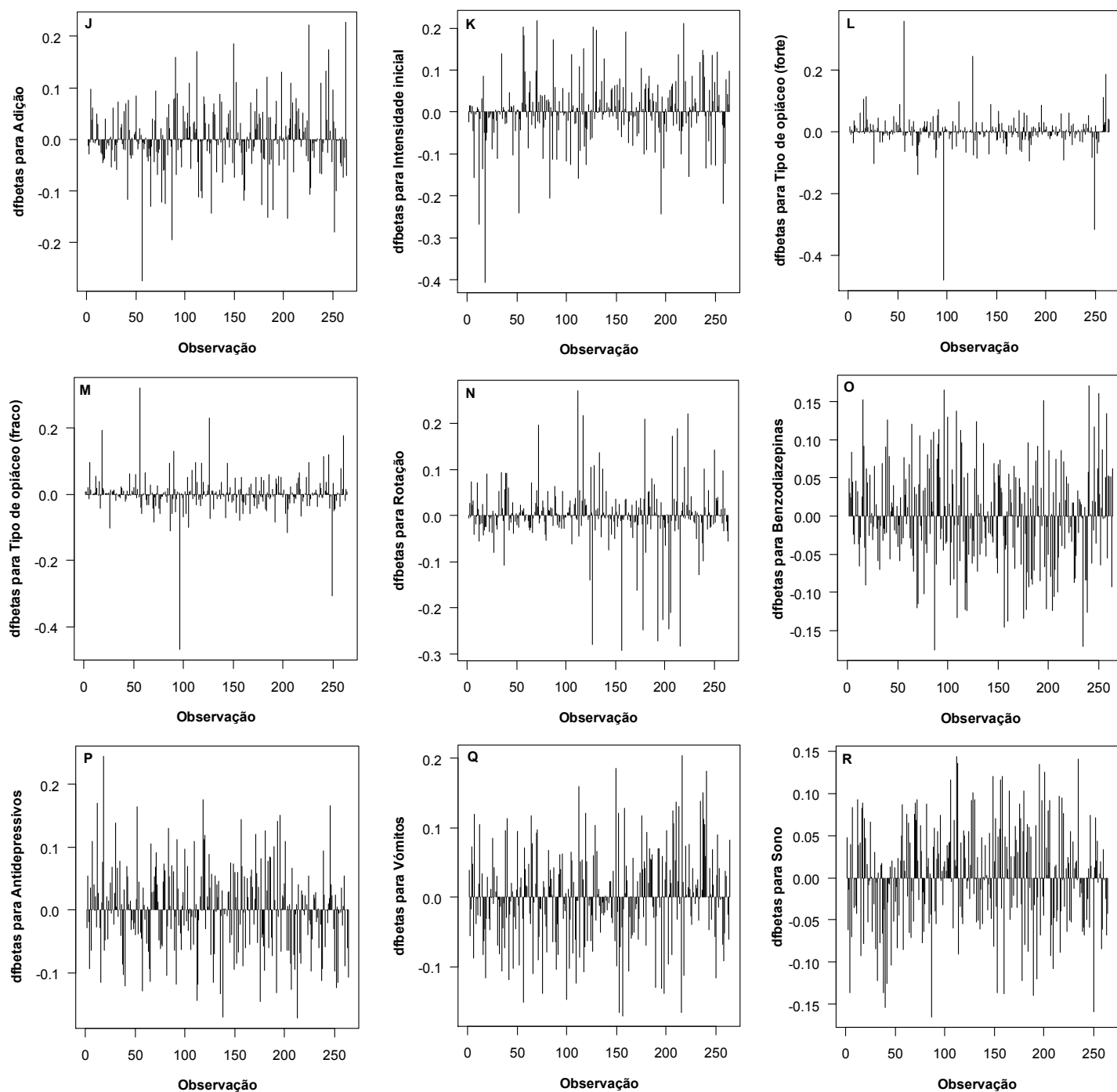


Figura D.4. Dfbetas do modelo loglog2 para as covariáveis retidas no modelo. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases (termo linear), E – Número de metástases (termo quadrático), F – Número de metástases (termo cúbico), G – logaritmo de Peso, H – Altura (termo linear), I – Altura (termo quadrático), J – Adição, K – Intensidade inicial, L – Tipo de opiáceo (forte), M – Tipo de opiáceo (fraco), N – Rotação, O – Benzodiazepinas, P – Antidepressivos, Q – Vômitos, R – Sono e S – Cirurgia. (continuação)

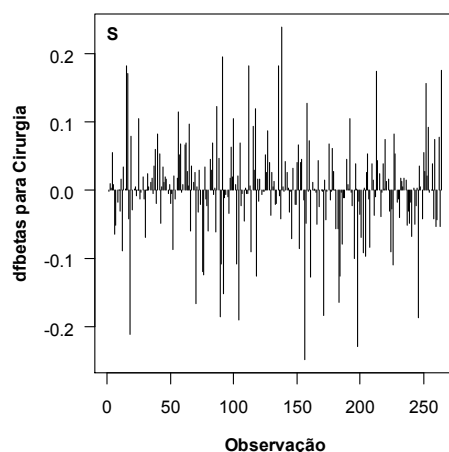
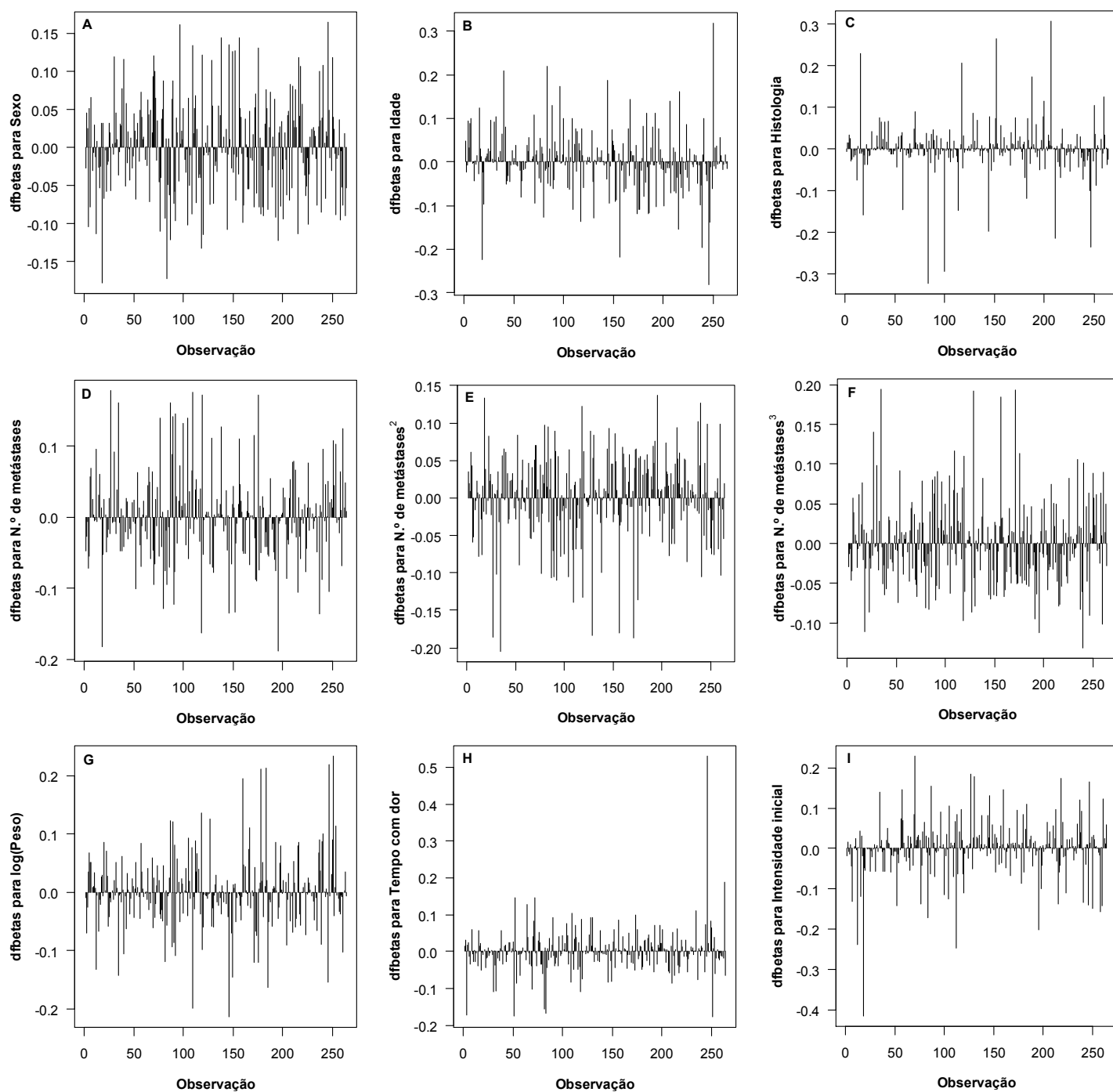


Figura D.4. Dfbetas do modelo loglog2 para as covariáveis retidas no modelo. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases (termo linear), E – Número de metástases (termo quadrático), F – Número de metástases (termo cúbico), G – logaritmo de Peso, H – Altura (termo linear), I – Altura (termo quadrático), J – Adição, K – Intensidade inicial, L – Tipo de opiáceo (forte), M – Tipo de opiáceo (fraco), N – Rotação, O – Benzodiazepinas, P – Antidepressivos, Q – Vômitos, R – Sono e S – Cirurgia. (continuação)



**Figura D.5. Dfbetas do modelo lognorm1 em para as covariáveis retidas no modelo. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases (termo linear), E – Número de metástases (termo quadrático), F – Número de metástases (termo cúbico), G – logaritmo de Peso, H – Tempo com dor, I – Intensidade inicial, J – Tipo de opiáceo (forte), K – Tipo de opiáceo (fraco), L – Rotação e M – Sono. (continua)**

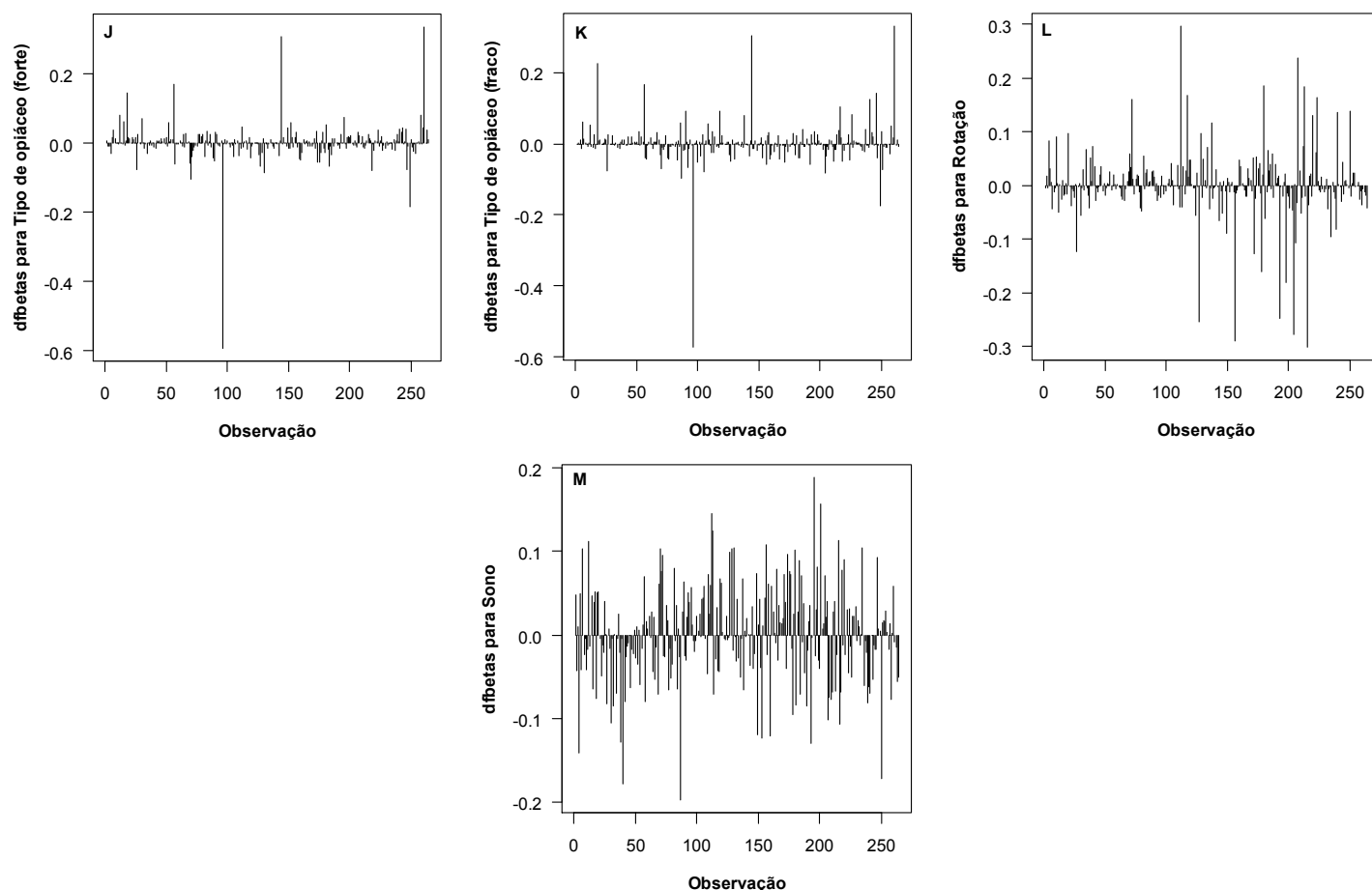


Figura D.5. Dfbetas do modelo lognorm1 em para as covariáveis retidas no modelo. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases (termo linear), E – Número de metástases (termo quadrático), F – Número de metástases (termo cúbico), G – logaritmo de Peso, H – Tempo com dor, I – Intensidade inicial, J – Tipo de opiáceo (forte), K – Tipo de opiáceo (fraco), L – Rotação e M – Sono. (continuação)

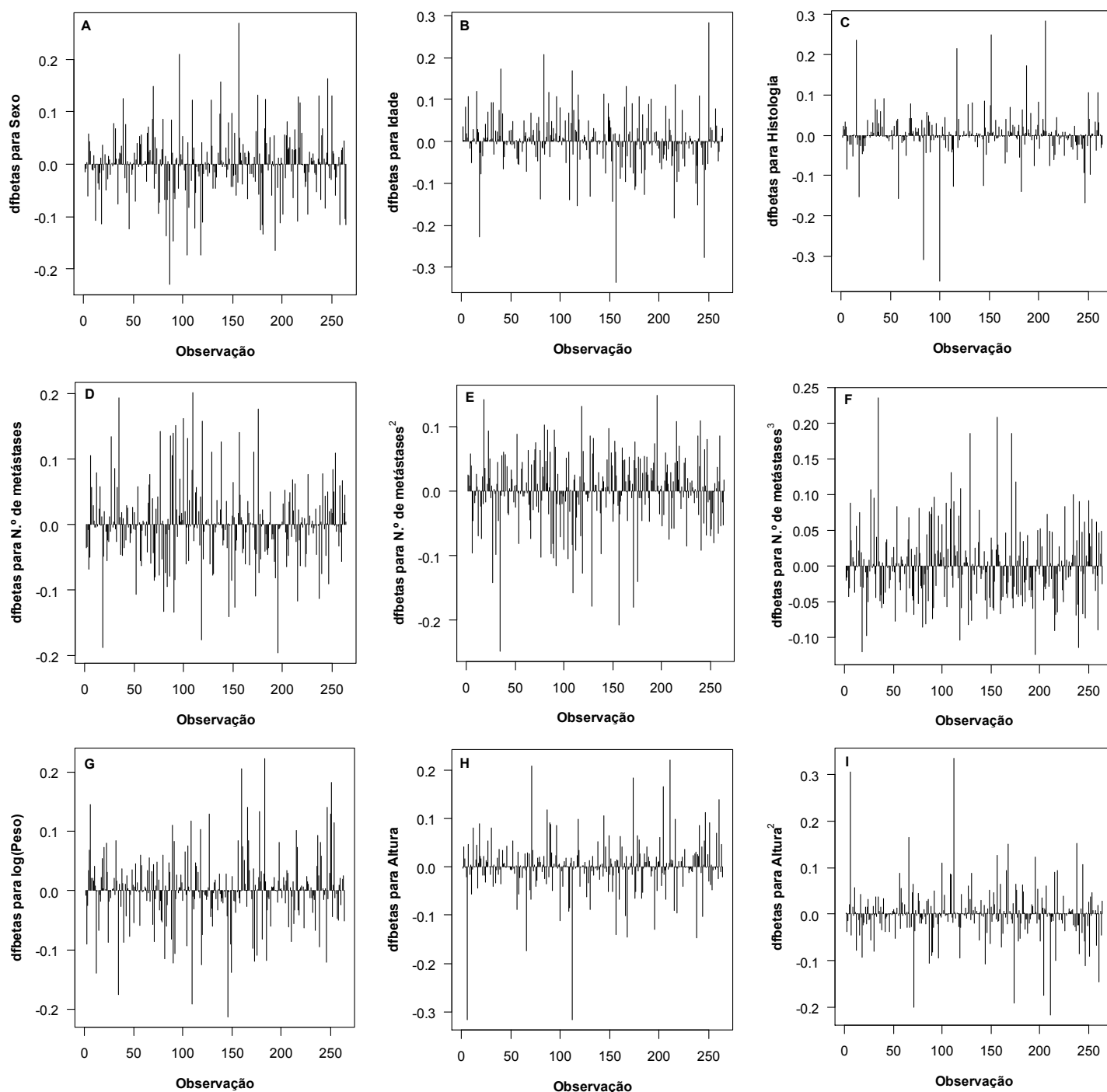
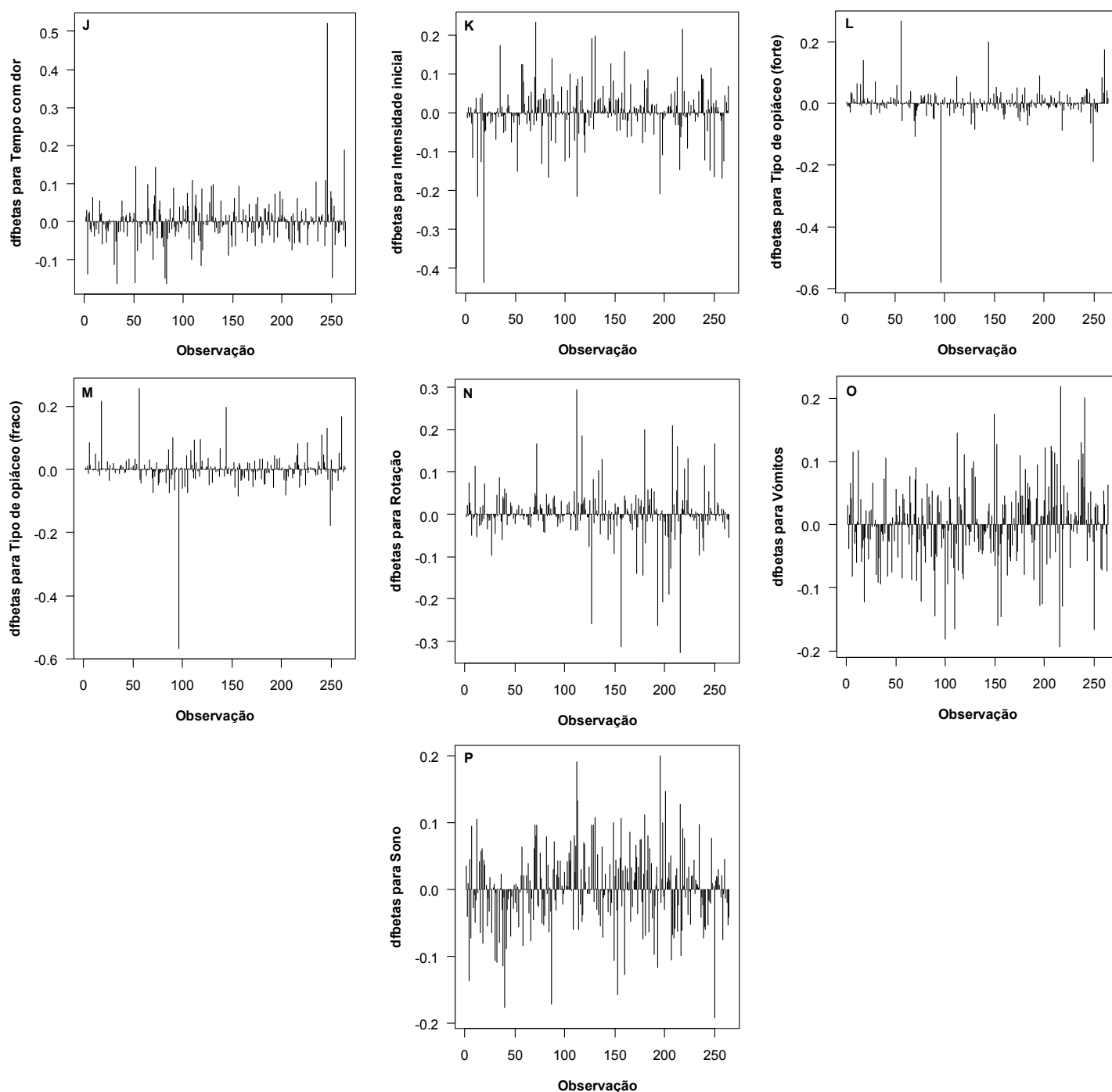


Figura D.6. Dfbetas do modelo lognorm2 para as covariáveis retidas no modelo. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases (termo linear), E – Número de metástases (termo quadrático), F – Número de metástases (termo cúbico), G – logaritmo de Peso, H – Altura (termo linear), I – Altura (termo quadrático), J – Tempo com dor, K – Intensidade inicial, L – Tipo de opiáceo (forte), M – Tipo de opiáceo (fraco), N – Rotação, O – Vômitos e P – Sono. (continua)





**Figura D.6. Dfbetas do modelo lognorm2 para as covariáveis retidas no modelo. A – Sexo, B – Idade, C – Histologia, D – Número de metástases (termo linear), E – Número de metástases (termo quadrático), F – Número de metástases (termo cúbico), G – logaritmo de Peso, H – Altura (termo linear), I – Altura (termo quadrático), J – Tempo com dor, K – Intensidade inicial, L – Tipo de opiáceo (forte), M – Tipo de opiáceo (fraco), N – Rotação, O – Vômitos e P – Sono. (continuação)**



## Anexo E. FUNÇÕES DO R

Todos os resultados apresentados neste trabalho resultam de análises efectuadas em R. Desta forma, neste anexo pretende-se apresentar sucintamente o código R utilizado, nomeadamente funções de bibliotecas disponíveis na CRAN (The Comprehensive R Archive Network) (Anexo E1), funções disponíveis em outros locais (Anexo E2) e funções desenvolvidas ou adaptadas no âmbito deste trabalho (Anexo E3).

Nem todas as análises apresentadas no capítulo 5 estão representadas neste anexo com uma ou mais funções correspondentes. Algumas das análises foram realizadas implementando directamente as equações apresentadas ao longo do referido capítulo, considerando-se desnecessária a apresentação da sua tradução para linguagem R.

### Anexo E1. Funções R disponíveis na CRAN

As principais funções R disponíveis na CRAN utilizadas neste trabalho encontram-se na Tabela E.1

Tabela E.1. Funções R disponíveis na CRAN.

Análise estatística	Funções do R (biblioteca)
<b>Análise exploratória</b>	
Estimador de Kaplan-Meier	survfitt (survival)
Modificação de Peto e Peto do teste de Wilcoxon-Gehan	survdiff (survival)
<b>Modelos AFT</b>	
	survreg (survival); psm (rms); dropterm (MASS)
<b>Avaliação do ajustamento do modelo</b>	
Qualidade do ajustamento (resíduos)	residuals (survival, rms); which.influence (rms)
Colinearidade	vif (rms); varclus (Hmisc)
<b>Capacidade preditiva</b>	
<b>Avaliação global da capacidade preditiva</b>	
$R^2$ de Nagelkerke	validate (rms)
Score de Brier	sbrier (ipred)
<b>Discriminação</b>	
$C$ de Harrell	validate (rms)

## Anexo E2. Funções R disponíveis fora da CRAN

### V de Shemper e Henderson

O  $V$  de Shemper e Henderson foi utilizado como medida da avaliação global da capacidade preditiva. Apresenta-se o código em R tal como disponibilizado em (Lusa 2007). A função `f.surev.psm` tem como único argumento `fit`, um ajustamento obtido com a função `psm`.

```
f.surev.psm<-function (fit)
{
  f.Mt <- function(tempo, tutti.tempi, stima.surv, tempi.evento,
    Stj, ind.censura, num.sogg) {
    Stj1 <- unique(Stj[tempi.evento == tempo])
    primo <- rep(1 - Stj1, num.sogg)
    primo[tutti.tempi <= tempo] <- 0
    secondo <- Stj1 * (1 - ind.censura)
    secondo[tutti.tempi > tempo] <- 0
    terzo <- ind.censura * (((1 - Stj1) * Stj1)/stima.surv +
      Stj1 * (1 - Stj1/stima.surv))
    terzo[tutti.tempi > tempo] <- 0
    terzo[is.na(terzo)] <- 0
    ris <- primo + secondo + terzo
    return(sum(ris)/num.sogg)
  }
  f.Mt.wei <- function(tempo, tutti.tempi, stima.surv, tempi.evento,
    ind.censura, num.sogg, lin.pred, S) {
    Stj1 <- S(tempo, lin.pred)
    primo <- 1 - Stj1
    primo[tutti.tempi <= tempo] <- 0
    secondo <- Stj1 * (1 - ind.censura)
    secondo[tutti.tempi > tempo] <- 0
    terzo <- ind.censura * (((1 - Stj1) * Stj1)/stima.surv +
      Stj1 * (1 - Stj1/stima.surv))
    terzo[tutti.tempi > tempo] <- 0
    terzo[is.na(terzo)] <- 0
    ris <- primo + segundo + terzo
    return(sum(ris)/num.sogg)
  }
  f.assegna.surv <- function(tempo, tempi.eventi) {
    if (any(tempo == tempi.eventi)) {
      pos <- (c(1:length(tempi.eventi)) * as.numeric(tempo ==
        tempi.eventi))
    }
  }
}
```

```

        pos <- pos[pos != 0]
    }
    else {
        tmp <- (tempo - tempi.eventi)
        if (all(tmp < 0))
            pos <- NA
        else {
            tmp[tmp < 0] <- Inf
            pos <- order(tmp)[1]
        }
    }
    return(pos)
}

tsurv <- exp(as.numeric(fit$y[, 1]))
surv <- as.numeric(fit$y[, 2])
num.sogg <- length(tsurv)
km <- survfit(Surv(tsurv, surv) ~ 1)
tempi.eventi <- km$time[km$n.event != 0]
pos.surv <- apply(as.matrix(tsurv), 1, f.assegna.surv, tempi.eventi)
surv.tot.km <- (km$surv[km$n.event != 0])[pos.surv]
surv.tot.km[is.na(surv.tot.km)] <- 1
ind.censura <- as.numeric(!as.logical(surv))
surv.tj <- km$surv[km$n.event != 0]
Mt <- apply(as.matrix(tempi.eventi), 1, f.Mt, tsurv, surv.tot.km,
            tempi.eventi, surv.tj, ind.censura, num.sogg)
numero.eventi <- km$n.event[km$n.event != 0]
S <- Survival(fit)
surv.tot.wei <- S(tsurv, fit$linear.predictors)
Mtx <- apply(as.matrix(tempi.eventi), 1, f.Mt.wei, tsurv,
            surv.tot.wei, tempi.eventi, ind.censura, num.sogg,
            fit$linear.predictors, S)
Gkm <- survfit(Surv(tsurv, ind.censura) ~ 1)
tempi.censure <- Gkm$time[Gkm$n.event != 0]
if (!length(tempi.censure))
    cens.tot.km <- rep(1, length(tempi.eventi))
else {
    pos.surv.censure <- apply(as.matrix(tempi.eventi), 1,
                            f.assegna.surv, tempi.censure)
    cens.tot.km <- (Gkm$surv[Gkm$n.event != 0])[pos.surv.censure]
    cens.tot.km[tempi.eventi < min(Gkm$time[Gkm$n.event !=
0])] <- 1
}

pesi <- numero.eventi/cens.tot.km
peso.tot <- sum(pesi)
D <- sum(Mt * pesi)/peso.tot
Dx <- sum(Mtx * pesi)/peso.tot

```

```

V <- (D - Dx)/D
if (any(Mt == 0)) {
  Vw <- sum((Mt[Mt != 0] - Mtx[Mt != 0])/Mt[Mt != 0] *
    pesi[Mt != 0])/sum(pesi[Mt != 0])
}
else Vw <- sum((Mt - Mtx)/Mt * pesi)/peso.tot
return(list(Model = fit$call, D=D, Dx=Dx, V=V, Vw=Vw))
}

```

## Anexo E3. Funções R desenvolvidas

### Seleção por retroeliminação

A função `bck.selection` foi desenvolvida para seleccionar modelos por retroeliminação com base em testes de razão de verosimilhanças. Esta função recebe como argumentos `d` (base de dados a considerar), `r` (número de variáveis que se pretende manter no modelo independentemente dos resultados dos testes de razão de verosimilhanças), `alpha` (nível de significância) e `dist` (distribuição, `weibull`, `loglogistic` ou `lognormal`). Note-se que as `r` primeiras variáveis de `d` vão ser sempre mantidas nos modelos.

```

bck.selection<-function(d, r, alpha, dist){

  ## Passo 0: Elementos iniciais
  BD<-d[complete.cases(d),]
  tempo<-BD[,1]
  status<-BD[,2]
  BD<-BD[,-c(1:2)]
  n<-dim(BD)[2]
  TRV.max<-1

  while(TRV.max>alpha){

    ##Passo1: Actualizar modelo
    var<-names(BD)
    form<-as.formula(paste("Surv(tempo, status) ~", paste(var,collapse="+")))
    mod<-psm(form, dist=dist, data=BD, x=T, y=T)

    ##Passo 2: TRV de todos os modelos
    TRV<-dropterm(mod, test="Chisq", sorted=F, trace=F)
    TRV2<-TRV[-c(1:7),]
  }
}

```

```

TRV.max<-max(TRV2[,4])
print(TRV.max)
O<-order(TRV[4], decreasing = T); o<-O[O>r]

##Passo 3: Actualizar BD
names(BD[o[1]-1])
BD[o[1]-1]<-NULL

}
mod
}

```

### Medida $D$ de Royston e Sauerbrei

A medida  $D$  foi utilizada para avaliar o poder discriminatório dos modelos. A função `D.index.psm` é uma adaptação do código da função `D.index` disponível em R através da biblioteca `survcomp` para o modelo de Cox. Nesta adaptação foi também tido em conta código Stata que generaliza a medida  $D$  para modelos paramétricos e que está disponível no *site* do Boston College, na página do projecto RePEc (*Research Papers in Economics*), <http://fmwww.bc.edu/repec/bocode/s/str2d.ado>. Esta função tem como argumentos `x` (preditor linear do ajustamento obtido com a função `psm` ou `survreg`), `surv.time` (tempos de sobrevivência), `surv.event` (indicatriz de censura), `alpha` (nível de significância), `na.rm` (remoção de valores omissos) e `dist` (distribuição de probabilidades, `weibull`, `loglogistic` ou `lognormal`).

```

D.index.psm<-function (x, surv.time, surv.event, alpha = 0.05,
  na.rm = FALSE, dist, ...)
{
  require(survival)
  require(rms)

  cc.ix <- complete.cases(x, surv.time, surv.event)
  if (sum(cc.ix) < 3) {
    data <- list(x = x, z = rep(NA, length(x)), surv.time = surv.time,
      surv.event = surv.event)
    return(list(d.index = NA, coef = NA, se = NA, lower = NA,
      upper = NA, p.value = NA, n = sum(cc.ix), modelo = NA,
      data = data))
  }
  if (any(!cc.ix) & !na.rm) {

```

```

    stop("NA values are present!")
  }
  sx <- x[cc.ix]
  oo <- order(sx, decreasing = FALSE)
  sx <- sx[oo]
  stime <- surv.time[cc.ix][oo]
  sevent <- surv.event[cc.ix][oo]
  kap <- sqrt(8/pi)
  z <- kap^-1 * SuppDists::normOrder(N = length(sx))
  dup <- duplicated(sx) #seleccionar os PI duplicados
  if (any(dup)) {
    udup <- unique(sx[dup])
    for (i in 1:length(udup)) {
      z[sx == udup[i]] <- mean(z[sx == udup[i]])
    }
  }
  z2 <- x
  z2[!cc.ix] <- NA
  z2[cc.ix] <- z[match(1:length(sx), oo)]
  data <- list(x = x, z = z2, surv.time = surv.time, surv.event = surv.event)

  options(warn = 2)
  rr <- try(survreg(Surv(stime, sevent) ~ z, dist=dist))
  options(warn = 0)
  if (class(rr) == "try-error") {
    res <- list(d.index = NA, z = NA, se = NA, modelo = NA,
              data = data)
  }
  else {
    dicoef <- -rr$coefficients[2]/rr$scale
    dise <- sqrt(drop(rr$var[2,2]))
    names(dicoef) <- names(dise) <- NULL
    res <- list(d.index = dicoef, z = rr$coefficients[2], se = dise,
              model = rr, data = data)
  }
  return(res)
}

```

### Gráfico das estimativas da função de sobrevivência por grupos

A função `plot.pi.psm` foi utilizada para avaliar a discriminação e a calibração dos modelos e ainda para visualizar as estimativas paramétricas e não paramétricas da função de sobrevivência para os grupos de prognóstico formados. Esta função é uma adaptação da desenvolvida por (Carvalho *et al.* 2005) para o modelo de Cox e disponível em <http://sobrevida.fiocruz.br/rlatex/Rfun.r>. Ainda que permita outros argumentos, o único



argumento indispensável ao funcionamento desta função é `fit` (ajustamento obtido com a função `psm` ou `survreg`).

```
plot.pi.psm<- function(fit, lwd, ...){

  ##### Informação inicial

  N<-dim(fit$x)[1]
  time<-1:exp(max(as.numeric(fit$y)))
  lp<-fit$linear.predictor
  gamma<-1/fit$scale
  s<-matrix(ncol=N, nrow=length(time))

  ##### Indicatriz do grupo de prognóstico

  i1<-order(lp)[1:round(N/3)]
  i2<-order(lp)[(round(N/3)+1):round(2*N/3)]
  i3<-order(lp)[(round(2*N/3)+1):N]

  ##### Função de sobrevivência paramétrica

  for (i in 1:N){
    if(fit$dist=="weibull"){
      s[,i]<-exp(-exp(-lp[i]*gamma)*time^gamma)
    }
    else
    if(fit$dist=="loglogistic"){
      s[,i]<-1/(1+exp(-lp[i]*gamma)*time^gamma)
    }

    else
    if(fit$dist=="lognormal"){
      s[,i]<-1-plnorm(time, meanlog=lp[i], sdlog=1/gamma)
    }

    else {
      cat("O modelo tem que assumir uma das seguintes distribuições:
      Weibull,log-logística ou log-normal")
    }
  }

  s1.mean<-apply(s[,i1], 1 , mean)
```

```

s2.mean<-apply(s[,i2], 1 , mean)
s3.mean<-apply(s[,i3], 1 , mean)

##### Função de sobrevivência não paramétrica

Time<-exp(fit$y[,1])
Status<-fit$y[,2]
surv1<-Surv(Time[i1], Status[i1])
surv2<-Surv(Time[i2], Status[i2])
surv3<-Surv(Time[i3], Status[i3])

KM1<-survfit(surv1~1); KM2<-survfit(surv2~1); KM3<-survfit(surv3~1)

##### Gráfico

plot(KM1, conf.int=F, las=1, xlab=expression(bold("Tempo (dias)")),
ylab=expression(bold(paste(hat(S), "(t)"))), lty=2, col="grey40",...)
lines(KM2, lty=2, col="tomato3")
lines(KM3, lty=2, col="olivedrab4")

lines(time, s1.mean, lty=1,col="grey40")
lines(time, s2.mean, lty=1,col="tomato3")
lines(time, s3.mean, lty=1,col="olivedrab4")

}

```

### Gráfico de calibração

A função `calibration.plot` produz um gráfico de calibração, ou seja, um gráfico de dispersão que contrapõe valores observados e estimados da função de sobrevivência. O único argumento desta função é `fit` (ajustamento obtido com a função `psm` ou `survreg`).

```

calibration.plot<-function(fit){
  lp<-fit$linear.predictor
  gamma<-1/fit$scale
  time<-1:exp(max(as.numeric(fit$y)))
  s<-matrix(ncol=N, nrow=length(time))
  Time<-exp(fit$y[,1])
  Status<-fit$y[,2]

  ##### S(t) observada
  KM<-survfit(Surv(Time, Status)~1)

```

```

KM.plot<-rep(1,70)

for (i in 1:70){
  KM.plot[i]<-min(KM$surv[KM$time<=i])
}

##### S(t) estimada

for (i in 1:N){
  if(fit$dist=="weibull"){
    s[,i]<-exp(-exp(-lp[i]*gamma)*time^gamma)
  }
  else
  if(fit$dist=="loglogistic"){
    s[,i]<-1/(1+exp(-lp[i]*gamma)*time^gamma)
  }

  else
  if(fit$dist=="lognormal"){
    s[,i]<-1-plnorm(time, meanlog=lp[i], sdlog=1/gamma)
  }

  else {
    cat("O modelo tem que assumir uma das seguintes distribuições:
    Weibull,log-logística ou log-normal")
  }
}

plot(apply(s, 1 , mean), KM.plot, type="p", pch=16,
xlab=expression(bold(paste(hat(S),"(t) estimada"))),
ylab=expression(bold(paste(hat(S),"(t) observada"))), las=1)
abline(a=0, b=1, col="tomato3", lwd=2)
}

```